

УДК 616.24-006.04-085.28-085.849.1

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АДЬЮВАНТНОГО ХИМИЛУЧЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

С. Ю. БАСИЛАЙШВИЛИ

Харьковский национальный медицинский университет, Украина

Представлены результаты применения различных комбинаций основных методов лечения немелкоклеточного рака легкого IIIA стадии. Оценены преимущества и недостатки неоадьювантной полихимиотерапии. Предложен новый вариант послеоперационной химиолучевой терапии рака легкого. Исследованы лечебный патоморфоз и уровни онкомаркера VEGF у пациентов разных групп. Описаны основные осложнения и даны показатели двухлетней выживаемости в зависимости от проводимого лечения.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого IIIA стадии, операция, полихимиотерапия, лучевая терапия, лечебный патоморфоз, осложнения, выживаемость.

Лечение больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) IIIA стадии — одна из наиболее сложных проблем клинической онкологии. Это связано, прежде всего, с особенными характеристиками опухоли: метастазированием в лимфатические узлы средостения и возможным субклиническим отдаленным микрометастазированием. Среди впервые выявленных больных раком легкого пациенты с III стадией заболевания составляют 40% [1].

Если опустить ряд нерешенных вопросов, рациональная тактика лечения всех, кроме III, стадий заболевания НМРЛ определена. При I–II стадиях основной метод — хирургический, тогда как при IV стадии назначают паллиативные курсы полихимиотерапии (ПХТ) в сочетании с лучевой терапией [2].

Известно, что использование консервативных методов противоопухолевого воздействия в комбинации с радикальной операцией улучшает отдаленные результаты при местнораспространенных стадиях заболевания [3].

До настоящего времени у больных с НМРЛ III стадии не определено оптимальное сочетание локальных и системных методов лечения, что во многом объясняется гетерогенностью этой группы [4].

Сегодня специалисты обсуждают проблему места адьювантной терапии в лечении НМРЛ, в частности не решен вопрос о последователь-

ности применения адьювантной ПХТ и лучевой терапии в до- и послеоперационном периоде. Рекомендуемые стандарты лечения в Украине больных НМРЛ IIIA стадии не предусматривают проведения адьювантной лучевой терапии в послеоперационном периоде [5], в то время как есть данные о положительном влиянии этого метода на отдаленные результаты лечения НМРЛ [6]. В доступных литературных источниках отсутствуют данные о проведении адьювантной послеоперационной химиотерапии с последующей адьювантной лучевой терапией. Большинство авторов, проводивших только лучевую терапию в послеоперационном периоде, не анализируют дозу и источник излучения [7, 8]. В частности, после комбинированного лечения с послеоперационной лучевой терапией 2464 больных НМРЛ IIIA стадии, проведенного в РНЦ рентгенорадиологии, получены лучшие 5-летние результаты выживаемости [9].

По данным С. В. Спиридонова [10], выживаемость больных НМРЛ с поражением лимфоузлов средостения при комбинированном лечении с использованием адьювантной лучевой терапии с суммарной очаговой дозой (СОД) 50 Гр была выше на протяжении всего периода наблюдения по сравнению с послеоперационной лучевой терапией в дозе СОД 40 Гр. Наиболее выражены различия при изолированном поражении одной группы лимфоузлов средостения. При поражении

двух или трех групп лимфоузлов средостения выживаемость после адьювантной терапии достоверно не различалась.

Адьювантная ПХТ после хирургического лечения направлена на уменьшение риска возобновления опухолевого роста и улучшение выживаемости больных. По данным авторов [11–13], при сравнении двух групп больных, получавших и не получавших послеоперационную химиотерапию, 5-летняя выживаемость пациентов у первых достоверно выше [11–13].

По данным исследований [14, 15], объективный эффект от предоперационной ПХТ наблюдался у 32,7–53,3% обследуемых, прогрессивное течение заболевания — у 18,8–25,3%.

Учитывая приведенные данные, становится очевидным, что только хирургический метод не может привести к полному излечению больных НМРЛ IIIA стадии. Проведение предоперационной ПХТ не всегда оказывает положительный эффект, а порой в связи с прогрессированием заболевания приводит к потере времени для проведения радикальной операции. Мало изучена эффективность адьювантной ПХТ и лучевой терапии в послеоперационном периоде.

Цель работы — изучить эффективность различных вариантов лечения больных НМРЛ IIIA стадии с применением неадьювантной и адьювантной химиотерапии, а также адьювантной лучевой терапии.

Обследовано 89 больных НМРЛ IIIA стадии, находившихся на лечении в торакальном отделении Харьковского областного клинического онкологического центра с 2010 по 2014 г. Возраст больных варьировал от 50 до 65 лет.

Пневмонэктомии выполнены у 48 (54%) больных, лобэктомии — у 41 (46%). Все оперативные вмешательства сопровождались медиастиальной лимфодиссекцией у больных всех групп.

По основным показателям группы обследованных больных были сравнимы.

Все пациенты проходили стандартное клиническое обследование: общие клинические анализы крови и мочи, рентгенография органов грудной клетки, компьютерная томография, УЗИ органов брюшной полости, фиброэзофагогастроуденоскопия, ирригография, а также получали консультацию смежных специалистов с целью уточнения распространенности процесса и дифференцировки периферических опухолей от метастазов из других органов. Диагноз подтверждался до операции цитологически или гистологически путем фиброbronхоскопии или трансторакальной пункции, а также уточнялся при исследовании удаленного препарата после операции.

У больных также определяли уровень онкомаркера VEGF (vascular endothelial growth factor) до специального лечения и после его окончания.

В послеоперационных гистопрепаратах устанавливали степень лечебного патоморфоза по Лавниковой.

Обследованные больные были разделены на три группы. В первую группу (сравнения) вошли 38 пациентов, которые получали следующее лечение: радикальная операция, затем четыре курса адьювантной ПХТ по стандартным схемам (внутривенно цисплатин 75–80 мг/м² в 1-й день, этопозид 100 мг/м² в 1, 2 и 3-й дни; цисплатин 75–80 мг/м² в 1-й день, винорелбин 25–30 мг/м² в 1-й и 8-й дни).

Вторая группа из 27 больных прошла перед операцией два курса предоперационной ПХТ по схеме EP (внутривенно цисплатин в дозе 70 мг/м² поверхности тела в 1-й день, этопозид в дозе 120 мг/м² в 1, 2 и 3-й дни). После трехнедельного интервала пациентам выполнялась радикальная операция и через 3–4 нед — четыре курса адьювантной ПХТ (внутривенно цисплатин 70 мг/м² поверхности тела в 1-й день, этопозид 120 мг/м² в 1, 2 и 3-й дни, доцетаксел 75 мг/м² и винорелбин 25 мг/м² в 1-й и 8-й дни).

Третью группу составили 24 больных, которым была проведена радикальная операция, а после нее — два курса ПХТ (внутривенно цисплатин 75–80 мг/м² в 1-й день, этопозид 100 мг/м² в 1, 2 и 3-й дни, цисплатин 75–80 мг/м² в 1-й день, винорелбин 25–30 мг/м² в 1-й и 8-й дни) с последующим облучением средостения на линейном ускорителе типа Varian в Институте медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины (Харьков). Разовая доза составляла 2 Гр, а суммарная — от 34 до 40 Гр в зависимости от индивидуальных характеристик больного, его общего состояния и сопутствующей патологии.

Первые две группы получали известные варианты лечения НМРЛ IIIA стадии, третья — разработанную нами схему комплексного лечения (операция + два курса ПХТ + лучевая терапия). Предоперационная ПХТ в третьей группе больных не проводилась по следующим соображениям: довольно часто окончательная стадия заболевания устанавливается после оперативного вмешательства, поэтому встречаются случаи завышения стадии по данным компьютерной томографии и других инструментальных методов исследования, предоперационная ПХТ не во всех случаях оказывает лечебный эффект, и за время ее проведения опухоль может перейти в неоперабельную стадию.

Проведение после операции адьювантной ПХТ, а затем лучевой терапии также логично по той причине, что последняя приводит к склерозу тканей средостения, в том числе и мелких кровеносных сосудов, что затрудняет доставку химиопрепаратов в ткани и снижает ее эффективность.

По результатам комплексного клинико-рентгенологического обследования после предоперационной ПХТ отмечен частичный объективный положительный эффект у 10 (37%) больных второй группы. При этом опухоль уменьшалась в размерах, приобретала более четкие очертания, уменьшались параканкрозная инфильтрация

и лимфангит. У 7 (26%) больных наблюдалась стабилизация процесса, что также сопровождалось уменьшением параканкрозной инфильтрации и зон ателектаза. У 10 (37%) пациентов отмечалось прогрессирование процесса. Реакция пораженных лимфатических узлов средостения на проведение предоперационной ПХТ была менее выраженной. Только у 9 (33%) пациентов выявлено уменьшение их размеров, причем во всех наблюдениях это совпадало с регрессией опухоли.

У больных второй группы определяли степень лечебного патоморфоза (по Лавниковой) в послеоперационных гистопрепаратах: 1-я степень патоморфоза была у 7 (27%) больных, 2-я степень — у 10 (34%), 3-я степень — у 6 (23%), 4-я степень патоморфоза не встречалась. У 4 (16%) больных патоморфоза опухоли не выявлено. Следует также отметить, что лучший эффект от ПХТ наблюдался при плоскоклеточном раке с низкой степенью дифференцировки клеток.

Переносимость полного курса предоперационной ПХТ у всех больных второй группы была удовлетворительной. Проявления токсичности наблюдались у 18 (67%) больных, уровень токсичности по критериям ВОЗ — I и II степени. Основными проявлениями токсичности были гематологические (анемия, нейтропения, тромбоцитопения) и негематологические (алопеция, диспепсия) изменения, которые успешно корректировались с помощью лекарственных средств. Не отмечено отрицательного влияния ПХТ на ранний послеоперационный период.

Больные третьей группы после радикальной операции и двух курсов ПХТ направлялись на лучевую терапию.

Однолетняя выживаемость в первой группе составила 57,2%, во второй — 75,3%, в третьей —

81,2%. Местные рецидивы в первой группе через год наблюдения установлены у 5 больных, во второй группе — у 2, в третьей не выявлено.

Двухлетняя выживаемость составила в первой группе 47,0%, во второй — 66,1%, в третьей — 73,8%.

Таким образом, проведенное исследование подтверждает эффективность как неoadъювантной, так и адъювантной терапии у больных НМРЛ IIIA стадии. Предоперационная ПХТ только у 44% больных дает положительный эффект, что, возможно, обусловлено гистологической формой рака, так как по данным патоморфоза наибольший эффект наблюдается при плоскоклеточном раке легкого. Проведение неoadъювантной ПХТ и последующее изучение патоморфоза опухолевой ткани позволяют оптимизировать послеоперационную ПХТ.

Применение лучевой терапии в послеоперационном периоде после окончания двух курсов ПХТ позволило максимально увеличить двухлетнюю выживаемость больных НМРЛ IIIA стадии. Повышение показателя двухлетней выживаемости в третьей группе обусловлено в основном снижением частоты интраоперационных рецидивов. Лучевая терапия отодвигает сроки их появления.

Выводы после проведенного исследования таковы:

- 1) неoadъювантная предоперационная ПХТ дает частичный эффект менее чем у половины больных НМРЛ, поэтому ее проведение не всегда целесообразно;
- 2) максимальная двухлетняя выживаемость больных отмечается при проведении после операции двух курсов ПХТ, а затем лучевой терапии;
- 3) лучевая терапия позволяет снизить число местных рецидивов.

Список литературы

1. Федоренко З. П. Рак в Україні 2013–2014 / З. П. Федоренко, А. В. Гайсенко, Л. А. Гулак // Бюлетень Національного канцер-реєстру України.— 2015.— № 16.
2. Бейшембаев М. И. Лучевая терапия при немелкоклеточном раке легкого III стадии / М. И. Бейшембаев, Б. С. Карыпбеков, У. С. Назаров // Вестн. КРСУ.— 2007.— Т. 7, № 3.— С. 93–97.
3. Современные возможности хирургического лечения больных немелкоклеточным раком легкого I–III стадии / К. И. Колбанов, А. Х. Трахтенберг, Г. А. Франк [и др.] // Онкология. Журн. им. П. А. Герцена.— 2012.— № 2.— С. 4–10.
4. Radiation dose effect in locally advanced non-small cell lung cancer / F.-M. Kong, J. Zhao, J. Wang, C. Faivre-Finn // J. of Thoracic Disease.— 2014.— № 6 (4).— P. 336–347.
5. Наказ МОЗ України від 17.09.2007 № 554 «Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Онкологія»» [Електронний ресурс]. — Режим доступу: https://www.moz.gov.ua/portal/dn_20070917_554.html
6. Clinical utility of erlotinib for the treatment of non-small-cell lung cancer in Japanese patients: current evidence / Y. Togashi, H. Hayashi, K. Nakagawa, K. Nishio // Drug Design, Development and Therapy.— 2014.— № 8.— P. 1037–1046.
7. Surgical strategies in the therapy of non-small cell lung cancer / F. Al-Shahrabani, D. Vallböhmer, S. Angenendt, W. Knoefel // World J. of Clinical Oncology.— 2014.— № 10.— P. 595–603.
8. Adjuvant chemotherapy for resected non-small-cell lung cancer: future perspectives for clinical research / M. Bonomi, S. Pilotto, M. Milella, F. Massari // J. of Experimental and Clinical Cancer Research.— 2011.— № 30 (1).— P. 115.
9. Харченко В. П. Комбинированное и хирургическое лечение рака легкого / В. П. Харченко, Е. В. Хмельевский // Современные технологии в онкологии: материалы VI Всерос. съезда онкологов; 9–14 октября 2005 г., Ростов-на-Дону.— Ростов-на-Дону, 2005.— № 1.— С. 345.
10. Спиридонов С. В. Отдаленные результаты послеопе-

- рационной лучевой терапии у больных немелкоклеточным раком легкого с метастазами в лимфоузлах средостения / С. В. Спиридонов, В. В. Жарков, В. П. Курчин // Новости хирургии.— 2007.— № 3, Т. 15.— С. 16–26.
11. *Тюляндин С. А.* Тактика лечения немелкоклеточного рака легкого III стадии / С. А. Тюляндин, Б. Е. Полоцкий // *Практ. онкология.*— 2006.— Т. 7, № 3.— С. 161–169.
 12. *Арсеньев А. И.* Адьювантная химиотерапия и лучевая терапия операбельного немелкоклеточного рака легкого / А. И. Арсеньев // *Практ. онкология.*— 2006.— Т. 7, № 3.— С. 154–160.
 13. Survival following surgery with or without adjuvant chemotherapy for stage I – IIIA non-small cell lung cancer: an east asian population-based study / Z.-Z. Lin, W.-Y. Shau, Y.-Y. Shao [et al.] // *Oncologist.*— 2012.— № 17 (10).— P. 1294–1302.
 14. *Суховерша О. А.* Десятирічний досвід комплексного лікування хворих на недрібноклітинний рак легені IIIA стадії / О. А. Суховерша // *Онкологія.*— 2005.— Т. 7, № 4.— С. 290–294.
 15. Неoadьювантная химиотерапия таксанами в комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого / С. В. Миллер, С. А. Тузиков, В. Е. Гольдберг // *Рос. онкологический журн.*— 2011.— № 5.— С. 4–7.

ЕФЕКТИВНІСТЬ АД'ЮВАНТНОГО ХІМІОПРОМЕНЕВОГО ЛІКУВАННЯ У ХВОРИХ НА НЕДРІБНОКЛІТИННИЙ РАК ЛЕГЕНІ

С. Ю. БАСИЛАЙШВИЛІ

Подано результати застосування різних комбінацій основних методів лікування недрібноклітинного раку легені IIIA стадії. Оцінено переваги і недоліки неoad'ювантної поліхіміотерапії. Запропоновано новий варіант післяопераційної хіміопроменевої терапії раку легені. Досліджено лікувальний патоморфоз і рівні онкомаркера VEGF у пацієнтів різних груп. Описано основні ускладнення і подано показники дворічної виживаності залежно від проведеного лікування.

Ключові слова: недрібноклітинний рак легені IIIA стадії, операція, поліхіміотерапія, променева терапія, лікувальний патоморфоз, ускладнення, виживаність.

THE EFFECTIVENESS OF ADJUVANT CHEMORADIOTHERAPY IN PATIENTS WITH NON-SMALL-CELL LUNG CANCER

S. Yu. BASYLAISHVILI

The author presents the results of various combinations of main methods of treatment for stage 3A non-small-cell lung cancer. The advantages and disadvantages of neoadjuvant chemotherapy are assessed. A new scheme of postoperative chemoradiotherapy is proposed. Pathomorphism and VEGF levels in the study groups are evaluated. The basic complications are described; two-year survival rate, depending on the treatment protocol, are given.

Key words: stage 3A non-small cell lung cancer, polychemotherapy, surgery, radiotherapy, pathomorphism, complications, survival.

Поступила 31.08.2015