

С.В. СПИРИДОНОВ

ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ АДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ
НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО С МЕТАСТАЗАМИ В
ЛИМФОУЗЛАХ СРЕДОСТЕНИЯ

УО «Витебский государственный медицинский университет»,
Республика Беларусь

Неудовлетворительная статистика 5-летней выживаемости при III стадии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с поражением лимфоузлов средостения после радикального хирургического вмешательства требует поиска новых подходов для продления жизни и клинического излечения. Целью данного исследования стало сравнение эффективности применения различных схем адъювантной полихимиотерапии (ПХТ) с использованием препаратов цисплатин и этопозид (CV) в одном случае и препаратов навельбин, цисплатин и этопозид (NCV) в другом, а так же адъювантной лучевой терапии (ЛТ) в совокупной очаговой дозе (СОД) 40 и 50 грей (Гр) у радикально оперированных больных НМРЛ с поражением лимфоузлов средостения. Наиболее эффективной адъювантной терапией у больных НМРЛ IIIA–B ст. (N2) является полихимиотерапия по схеме навельбин – цисплатин – этопозид. При применении этой схемы 5-ти летняя выживаемость достоверно выше, чем при применении послеоперационной ЛТ в СОД 40 Гр и в СОД 50 Гр и ПХТ по схеме цисплатин – этопозид.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, адъювантная лучевая терапия, адъювантная полихимиотерапия.

Unsatisfactory statistics of the 5-year survival in the stage III of non-small cell lung cancer affecting mediastinal lymph nodes after radical surgery requires searching for new ways of extending patients' life and clinical recovery. The aim of this study is to compare effectiveness of various schemes of adjuvant polychemotherapy with the usage of Cisplatin and Etoposide (CV) in one case and Navelbine, Cisplatin and Etoposide (NCV) in the other, and adjuvant radiation therapy in the total focal dose of 40 and 50 Gr for the patients with non-small cell lung cancer with metastases in mediastinal lymph nodes, who underwent radical surgeries. It was found out that the most effective adjuvant therapy for the patients with non-small-cell lung cancer of the III-A B stages (N2) is polychemotherapy by the scheme Navelbine-Cisplatin-Etoposide. While using this scheme, the 5-year survival is significantly higher than in case of postoperative radiation therapy application with the total focal dose in 40 Gr and 50 Gr by the scheme Cisplatin and Etoposide.

Keywords: non-small cell lung cancer, adjuvant radiation therapy, adjuvant polychemotherapy

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является главной «опухолью-убийцей» в США и Европе. По данным статистики, НМРЛ ответственен за 87% всех случаев рака легкого [6].

Рак легкого характеризуется ранним

лимфо- и гематогенным метастазированием, в результате этого отдаленные результаты лечения больных НМРЛ остаются неудовлетворительными. Несмотря на внедрение в практическую медицину скрининговых методов исследования больных, не-

мелкоклеточный рак легкого IIIA – IIIB ст. встречается в значительном числе 37,6% и 11% случаев соответственно [4]. Статистика 5-летней выживаемости при III стадии рака легкого подтверждает возможность продления жизни и клинического излечения именно благодаря выполнению комбинированных расширенных операций с обязательной медиастинальной лимфодиссекцией. Для улучшения результатов хирургического лечения больных НМРЛ в настоящее время проводится ряд клинических испытаний по применению адъювантной полихимиотерапии [3]. Именно проведение химиотерапии с целью системного воздействия на отдаленные субклинические метастазы может улучшить отдаленные результаты лечения больных с неблагоприятным прогнозом, погибающих, в основном, от гематогенного метастазирования [2].

Появление новых высокоэффективных препаратов с активностью в монорежиме 20–30%, таких как различные производные платины, винкаалкалоиды, вепезид, таксаны, ингибиторы топоизомераз, гемцитабина, фосфоимида изменило возможности лекарственного воздействия на НМРЛ. Новые препараты в платиносодержащих комбинациях эффективны в 60% случаев при лечении распространенных форм НМРЛ: 1-годовая выживаемость увеличилась до 40–50%, медиана жизни достигает 11–12 месяцев, против 6–7 месяцев ранее [1].

Теоретические надежды на успех при использовании химиотерапии после радикальной операции опираются на следующие факты:

- возможность достижения противоопухолевого эффекта у почти половины больных с диссеминированным НМРЛ, в том числе и полных ремиссий (у 10%);
- общая масса микрометастазов не большая;
- резистентных клонов немного.

Поэтому проблемы, затронутые в дан-

ном исследовании, представляются весьма актуальными в силу необходимости уточнения наших представлений об эффективности адъювантной полихимиотерапии для повышения радикальности хирургического лечения.

Целью данного исследования стало сравнение эффективности применения различных схем адъювантной полихимиотерапии с использованием препаратов цисплатин и этопозид (CV) в одном случае и препаратов навельбин, цисплатин и этопозид (NCV) в другом, а также адъювантной лучевой терапии в совокупной очаговой дозе (СОД) 40 и 50 Гр (Гр) у радикально оперированных больных НМРЛ с поражением лимфоузлов средостения.

Материал и методы

С 1997 года по 2005 год в ГУ НИИ ОМР им. Н.Н. Александрова и с 2001 по 2005 годы в Витебском областном клиническом онкологическом диспансере (ВОКОД) было выполнено 309 радикальных (R0) хирургических вмешательств пациентам НМРЛ IIIA–B ст. (N2), которые были включены в данное исследование. В ГУ НИИ ОМР им. Н.Н. Александрова было выполнено 196 вмешательств и 113 в ВОКОД.

Стадирование НМРЛ проводилось по шестому изданию TNM–классификации. Удаленные регионарные лимфоузлы маркировались согласно классификации Naruke в модификации Mountain –Dresler 1997 года [5]. Гистологические формы НМРЛ – в соответствии с классификацией ВОЗ (1981).

Основные характеристики больных в группах лечения представлены в таблице 1.

Таким образом, результаты клинико–морфологической характеристики больных свидетельствуют об идентичности исследуемых групп по возрастному и половому составу, распространенности первичного опухолевого очага, характеризуемого диск-

Характеристика больных НМРЛ IIIA-N2 стадии в группах адьювантной терапии (M±m).

ПОКАЗАТЕЛИ	КОЛИЧЕСТВО БОЛЬНЫХ				
	СОД 40 ГР	СОД 50 ГР	CV	NCV	P(χ^2)
Пол (%) Мужчины	74 (89,2±3,4)	83 (93,3±2,6)	50 (90,9±3,9)	68 (82,9±4,1)	P>0,05
Женщины	9 (10,8±3,4)	6 (6,7±2,6)	5 (9,1±3,9)	14 (17,1±4,1)	
Возраст Средний	58,78±7,82	55,36±9,09	55,05±7,23	54,82±7,7	P>0,05*
Гистологические формы (%):					
Плоскоклеточный	71 (85,5±3,9)	75 (84,2±3,9)	41 (74,5±5,9)	58 (70,7±5,0)	P>0,05
Аденокарцинома	8 (9,7±3,2)	3 (3,4±1,9)	6 (11,0±4,2)	15 (18,4±4,3)	P<0,05
Крупноклеточный	0	1 (1,1±1,1)	1 (1,8±1,8)	4 (4,9±2,4)	P>0,05
Железисто-плоскоклеточный	2 (2,4±1,7)	7 (7,9±2,8)	3 (5,5±3,1)	2 (2,4±1,7)	P>0,05
Полиморфно-клеточного строения	2 (2,4±1,7)	3 (3,4±1,9)	4 (7,2±3,3)	3 (3,6±2,0)	P<0,05
Клинико-анатомическая форма:					
Центральная (%)	41 (49,4±5,5)	18 (20,2±4,2)	40 (72,7±6,0)	55 (67,1±5,2)	P<0,05
Периферическая (%)	42 (50,6±5,5)	71 (79,8±4,2)	15 (27,3±6,0)	27 (32,9±5,2)	
Стадия (%)					
T1	3 (3,6±2,0)	3 (3,4±1,9)	2 (3,6±2,5)	5 (6,1±2,6)	P>0,05
T2	44 (53,1±5,5)	49 (55,1±5,3)	36 (65,5±6,4)	50 (61,0±5,4)	P>0,05
T3	26 (31,3±5,1)	24 (27±4,7)	15 (27,3±6,0)	23 (28±4,9)	P>0,05
T4	10 (12±3,6)	13 (14,5±3,7)	2 (3,6±2,5)	4 (4,9±2,4)	P>0,05
Объем операции (%)					
Пулumonэктомия	58 (69,9±5,0)	66 (74,2±5,5)	45 (81,8±5,2)	67 (81,7±4,3)	P>0,05
Билобэктомия	2 (2,4±1,7)	4 (4,5±2,2)	1 (1,8±1,8)	1 (1,2±1,2)	P>0,05
Лобэктомия	23 (27,7±4,9)	19 (21,3±4,3)	9 (16,4±5,0)	14 (17,1±4,1)	P>0,05

Примечание: * – t-тест

риптором Т, а так же объему оперативного лечения. В то же время исследуемые группы больных отличались по гистологическому строению. Это можно объяснить большим количеством женщин у которых аденокарцинома встречается в большем количестве случаев [Харченко В.П., 1994], в группе где проводилась адьювантная ПХТ по схеме NCV, по сравнению с другими группами и малым количеством наблюдений при опухолях полиморфноклеточного строения. Кроме того, группы достоверно различались по локализации первичного очага, однако, клинико-анатомические формы не являются прогностически значимым фактором в отношении выживаемости, что было подтверждено в ряде исследований [Жарков В.В., 2002].

В исследование включались радикально оперированные больные НМРЛ с морфологически подтвержденными метастазами в медиастинальных лимфоузлах. Эти метастазы могли быть как клинически диагностированными на дооперационном этапе, так и выявленными в ходе операции или только при морфологическом исследовании удаленного препарата. Радикальной считалась операция в объеме не менее лобэктомии с обязательным удалением медиастинальной клетчатки с лимфоузлами. Больным с пораженными медиастинальными лимфоузлами после получения на 10–14 сутки гистологического заключения проводился один из методов адьювантной ЛТ или ПХТ.

Режим проведения адьювантной ЛТ. Дистанционная ЛТ проводилась на область средостения по 2 грея в день, пять дней в неделю до суммарной очаговой дозы в 40 грей в одной группе и до суммарной очаговой дозы в 50 грей во второй группе. Облучение производилось с двух или трех полей в зависимости от условий облучения. Для облучения использовались гамма-терапевтические установки или линейный

ускоритель.

Режим проведения адьювантной ПХТ. Адьювантная ПХТ по схеме NCV проводилась следующим образом: Navelbine – 25 mg/m² в 1-й и 8-й день; Cisplatin – 30 mg/m² в 1–3 дни; Etoposide – 80 mg/m² в 1-3 день. Интервал между курсами 3 недели. Адьювантная химиотерапия по схеме CV проводилась следующим образом: Cisplatin – 60mg/m² в 1-й день, Etoposide – 120mg/m² в 1-3 день. Интервал между курсами 3 недели.

Оценка эффективности адьювантной терапии

Эффективность изучаемых методов комбинированного лечения больных НМРЛ IIIA-B(N2) стадии оценивалась по результатам 5-ти летней выживаемости.

Статистические методы

Сравнение между группами осуществлялось с помощью t-критерия Стьюдента, для непараметрических данных использовался тест χ^2 . Расчет выживаемости проводился методами таблиц дожития и Kaplan-Meier, а сравнение выживаемости в различных группах – по методу Wilcoxon в модификации Gehan с использованием log-rank теста. Для отбора значимых факторов при использовании адьювантной терапии после лечения использовалась регрессионная модель Кокса.

Результаты и обсуждение

В исследование включено 309 радикально оперированных больных НМРЛ IIIA-B (N2) стадии. 82 больным было предложено проведение адьювантной ПХТ по схеме NCV, 55 больным – адьювантной ПХТ по схеме CV, 83 больным – послеоперационной ЛТ в СОД 40 Гр, и 81 больному – послеоперационной ЛТ в СОД 50 Гр.

В группах ЛТ в запланированном объеме лучевую терапию удалось провести у

Таблица 2

**Отдаленные результаты радикального лечения больных НМРЛ
с применением адъювантной терапии (M±m)**

ГРУППЫ АДЪЮВАННОЙ ТЕРАПИИ	КОЛИЧЕСТВО БОЛЬНЫХ	СПЖ	ВЫЖИВАЕМОСТЬ, %							LOG-RANK ТЕСТ ДЛЯ	
			МЕДИАНА	1 ГОД	2 ГОДА	3 ГОДА	5 ЛЕТ	3-Х	5-ТИ		
								ЛЕТ	ЛЕТ		
ВСЕ ГРУППЫ	309	25±2	15±1	58,1±3,0	34,2±2,9	22,0±2,7	11,9±2,3	-	-		
ЛТ-40 Гр	83	15±2	10±1	38,3±6,3	21,7±5,3	10,0±3,9	1,7±1,6	0,000	0,000		
ЛТ-50 Гр	89	26±3	15±1	58,4±5,3	30,2±5,1	19,9±4,6	16,6±4,4	0,0213	0,0101		
CV	55	20±3	17±3	50,9±6,7	30,9±6,2	20,0±5,4	8,7±3,9	0,0169	0,0036		
NCV	82	33±3	24±5	75,0±4,8	49,9±5,7	38,15±5,9	20,8±5,6	-	-		

log-rank тест в сравнении с группой NCV

* В дальнейшем log-rank тест будет проводится с группой NCV т.к. этот метод показал лучшую выживаемость за весь период наблюдения.

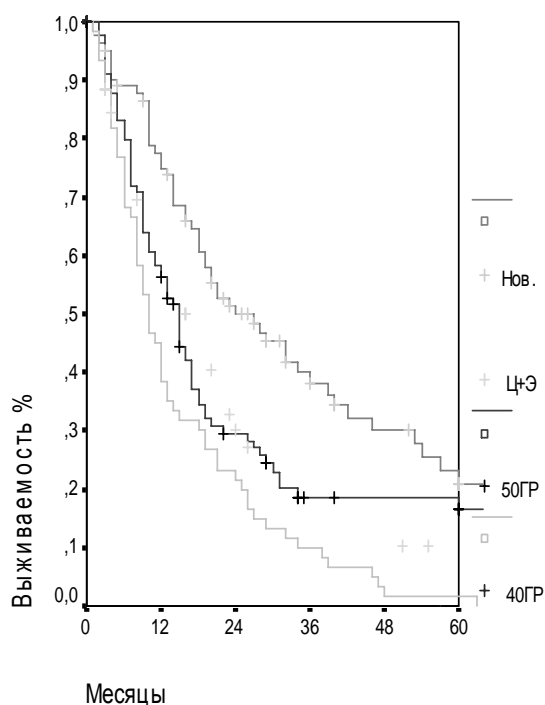
74,2% (СОД 50 Гр) и у 69,9% (СОД 40 Гр). В группах адъювантной ПХТ в запланированном объеме (4 курса) химиотерапию удалось провести у 36,4% (CV) и у 40,2% (NCV).

Степень завершенности адъювантной ЛТ лечение по протоколу в обеих группах была значительно выше по сравнению с группами где проводилась адъювантная ПХТ. Это связано как с более длительным периодом проведения адъювантных курсов ПХТ, наличием перерывов между курсами, и большим количеством госпитализации, так и высокой частотой клинически выраженных токсических реакций адъювантной ПХТ – тошноты и рвоты.

Изучение отдаленных результатов лечения, в зависимости от метода адъювантной терапии показало, что 3-х и 5-ти летняя выживаемость в группах, с учетом всех

включенных и прослеженных больных по принципу «было намеренье лечить», статистически значимо различалось при использовании адъювантной полихимиотерапии по схеме NCV, по сравнению как с адъювантной лучевой терапии в СОД 40 Гр и СОД 50 Гр, так и при использовании адъювантной полихимиотерапии по схеме CV (таблица 2, рис. 1). При применении адъювантной полихимиотерапии по схеме NCV на протяжении всего 5-летнего срока наблюдения показатели выживаемости выше, чем при применении послеоперационной лучевой терапии и полихимиотерапии по схеме CV.

Была предпринята попытка определить подгруппы больных в рамках ША-В ст. (N2), у которых проведение полихимиотерапии по схеме NCV приводит к увеличению выживаемости.



Nov. – схема NCV; Ц+Э – схема CV.

Рис. 1. Выживаемость больных НМРЛ с поражением лимфоузлов средостения с использованием адъювантной лучевой терапии в СОД 40 и 50 Гр и адъювантной химиотерапии по схеме NCV и по схеме CV

Для выявления факторов, влияющих на выживаемость, была применена регрессионная модель Кокса. В набор переменных наряду с критериями T и N международной классификации TNM был включены степень дифференцировки и гистология опухоли, а так же метод лечения (таблица 3).

В окончательной модели Кокса факторы T и G и количество пораженных групп лимфоузлов средостения включены как прогностические по их влиянию на выживаемость радикально оперированных больных НМРЛ с поражением лимфоузлов средостения. Статистической значимости фактора гистологии и объема операции не выявлено.

Показатели 5-ти летней выживаемости достоверно различаются при применении схемы NCV (28,6±11,7%), по сравнению

нию как с адъювантной ЛТ в СОД–40 Гр (0%; p=0,001) и СОД–50 Гр (8,9±8,2%; p=0,0204), так и при использовании ПХТ по схеме CV (18,7±9,8%; p=0,0365) при низкодифференцированных опухолях (GIII). При умереннодифференцированных опухолях (GII) и высокодифференцированных опухолях (GI) показатели 5-ти летней выживаемости статистически не различались при использовании схемы NCV (16,2±8,2%) по сравнению с ЛТ в СОД 50 Гр (19,2±7,0%; p=0,2293) и адъювантной ПХТ по схеме CV (5,4±3,7%; p=0,2907). Однако, адъювантная терапия по схеме NCV оказалась более эффективной по сравнению к адъювантной ЛТ в СОД 40 Гр (0%; p=0,0023).

При проведении адъювантной ПХТ по схеме NCV (10,8±6,8%) у больных раком легкого с дискриптором pT3 и pT4, показатели 5-ти летней выживаемости статистически достоверно не различались, по сравнению как с адъювантной ЛТ в СОД 40 Гр (5,0±4,9%; p=0,7199) и СОД 50 Гр (23,8±7,6%; p=0,5492), так и при использовании адъювантной ПХТ по схеме CV (11,8±7,8%; p=0,8295), а при меньшей распространенности первичной опухоли и проведении адъювантной ПХТ у больных НМРЛ с дискриптором pT1 и pT2, показатели 5-ти летней выживаемости статисти-

Таблица 3

Регрессионная модель Кокса

ФАКТОРЫ	P-ЗНАЧЕНИЕ
G статус	0,038
T статус	0,002
Кол-во групп N2	0,043
Гистология	0,790
Объем операции	0,222

Таблица 4

Причины смерти радикально оперированных больных с поражением лимфоузлов средостения (M±m)

ПРИЧИНЫ СМЕРТИ	КОЛ-ВО БОЛЬНЫХ	
	абс.	%
Отдаленные метастазы	63	60,6±4,8
Рецидив	22	21,1±4,0
Рецидив и метастазы	19	18,3±3,8
ИТОГО:	104	100

чески достоверно различались, при использовании адъювантной ПХТ по схеме NCV (25,2±8,2%), по сравнению как с адъювантной ЛТ в СОД 40 Гр (0%; p=0,0000) и СОД 50 Гр (8,8±5,2%; p=0,0002), так и при использовании адъювантной ПХТ по схеме CV (7,0±4,4%; p=0,0001).

Применение адъювантной ПХТ по схеме NCV у больных НМРЛ с поражением одной группы лимфоузлов средостения, не имело преимуществ по сравнению с использованием ЛТ в СОД 50 Гр и адъювантной ПХТ по схеме CV, так как показатели 5-ти летней выживаемости при использовании схемы NCV (20,7±7,5%) статистически не различались по сравнению как с адъювантной ЛТ в СОД 50 Гр (17,5±6,0%; p=0,1842) и адъювантной ПХТ по схеме CV (10,7±6,5%; p=0,2981). Однако методика с использованием адъювантной терапии по схеме NCV оказалась статистически более эффективной по сравнению с использованием ЛТ в дозе 40 Гр (0%; p=0,0007).

При увеличении распространенности опухолевого процесса в средостении и поражении двух и трех групп лимфатических узлов эффективность адъювантной ПХТ по схеме NCV (19,3±9,3%) возрастает по сравнению с ЛТ в СОД 40 Гр и 50 Гр и адъювантной ПХТ по схеме CV, так как показатели 5-ти летней выживаемости статистически достоверно различаются (ЛТ – СОД 40 Гр 5,0±4,9%; p=0,0025; ЛТ – СОД 50 Гр 12,5±6,7%; p=0,0102; ПХТ по схеме CV 6,7±4,5%; p=0,0000).

Также было изучено влияние на отдаленные результаты лечения анатомической локализации лимфоузлов, пораженных метастазами. Для этого в группе пациентов, у которых диагностировано поражение одной группы медиастинальных лимфоузлов, проведен анализ отдаленных результатов лечения в зависимости от зоны поражения. Следует констатировать, при изолированном поражении одной группы лимфоузлов

средостения адъювантная терапия по схеме NCV не имеет преимуществ перед остальными видами адъювантной терапии, при этом уровень поражения не имеет значения.

Причины смерти достоверно установлены у 104 больных (33,65%). Основной причиной смерти явились отдаленные метастазы (таблица 4). Наиболее частая локализация метастазов кости скелета, легкие при любом виде адъювантной терапии.

Проведен анализ количества внутригрудных рецидивов при различных методиках адъювантной терапии.

В группу «отдаленные метастазы» включены больные непосредственно с отдаленными метастазами и метастазами в надключичных лимфоузлах, которые при стандартной лимфодиссекции не удаляются и в зону облучения не входят (таблица 5).

Меньше всего количество внутригрудных рецидивов наблюдалось при использовании адъювантной ЛТ в СОД 50 Гр. Следует отметить и отсутствие статистически значимого увеличения количества внутригрудных рецидивов после проведения адъювантной полихимиотерапии, по сравнению с адъювантной лучевой терапией.

Локализация рецидива заболевания (M±m)

Локализация	Группы больных							
	СОД 40 Гр		СОД 50 Гр		CV		NCV	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Внутригрудные рецидивы	11	30,5±7,7	4	12,9±6,0	3	20±10,3	4	20±8,9
Отдаленные метастазы	27	69,5±7,7	27	87,1±6,0	12	80±10,3	16	80±8,9
Всего	36	100	31	100	15	100%	20	100%

ей (тест χ^2 , $p=0,274$), и это, скорее всего, связано с высокой эффективностью, рутинно выполняемой стандартной лимфодиссекции, и отсутствием эффективности адъювантной лучевой терапии при этом в целом.

Выводы

1. Наиболее эффективным методом адъювантной терапии радикально оперированных больных НМРЛ IIIA-B ст. (N2) является полихимиотерапия по схеме навельбин – цисплатин – этопозид. При применении этой схемы 5-ти летняя выживаемость достоверно выше, чем при применении послеоперационной ЛТ в СОД 40Гр и в СОД 50Гр и ПХТ по схеме CV.

2. Факторами прогноза эффективности адъювантной химиотерапии комбинацией новельбин, цисплатин, этопозид является низкая степень дифференцировки рака легкого, распространенность первичной опухоли pT1-pT2 и поражение двух и более групп лимфатических узлов средостения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний / под ред. Н. И. Переводчиковой. – 2-е изд., доп. и перераб. – М.: Практическая медицина, 2005. – 704 с.
2. Спиридонов, С. В. Отдаленные результаты послеоперационной лучевой терапии у больных немелкоклеточным раком легкого с метастазами в лимфоузлах средостения / С. В. Спиридонов, В. В. Жарков, В. П. Курчин // Новости хирургии. – 2007. – Т. 15, № 3. – С. 16-26.
3. Жарков, В.В. Комбинированное лечение больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) IIIA (N2) стадии с адъювантной терапией / В. В. Жарков, В. П. Курчин, С. В. Спиридонов // IV съезд онкологов и радиологов СНГ: материалы съезда, Баку, 28 сентябр.-1 октябр. 2006 г. / Министерство здравоохранения Азербайджан. Республики; Азербайджан. мед. ун-т. – Баку, 2006. – С. 109.
4. Le Chevalier, T. Results of the randomized international adjuvant lung cancer trial (IALT) cisplatin-based chemotherapy versus no chemotherapy in 1867 patients with resected non-small cell lung cancer / T. Le Chevalier // Proc. ASCO. – 2003. – Vol. 22. – P. 2.
5. Mountain, C. F. Regional lymph node classification for lung cancer staging / C. F. Mountain, C. M. Dresler // Chest. – 1997. – Vol. 111, N 6. – P. 1718-1723.
6. The epidemiology of non-small cell lung cancer / N. Page [et al.] // Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 38th Annual Meeting. – 2002. – P. 18-21.

Поступила 01.07.2008 г.