

## РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЛЕГКОГО

Проф. В. И. Стариков, проф. Т. П. Якимова, доц. Г. В. Трунов, С. Ю. Басилайшвили, К. Ю. Майборода\*

Харьковский национальный медицинский университет,  
\*Харьковский областной клинический онкоцентр

Лечение больных немелкоклеточным раком легкого 3А стадии — одна из наиболее сложных проблем клинической онкологии. Цель работы — оценить эффективность различных вариантов комбинированного лечения местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого 3А стадии. Обследовано 147 больных немелкоклеточным раком легкого 3А стадии. Им всем были выполнены радикальные операции с обязательной медиастинальной лимфодиссекцией. Больные были разделены на три группы в зависимости от схемы лечения. Также определяли уровень онкомаркера VEGF до специального лечения и после его окончания. В послеоперационных гистопрепаратах определяли степень лечебного патоморфоза. Результаты — однолетняя выживаемость в I группе составила 57,2 %, во II — 75,3 %, в III — 81,2 %. Трехлетняя выживаемость составила в I группе 47 %, во II — 62,1 %, в III — 68,8 %. Выводы — неoadъювантная предоперационная химиотерапия дает частичный эффект менее чем у половины больных немелкоклеточным раком легкого, поэтому ее проведение не всегда является целесообразным. Проведение в послеоперационном периоде двух курсов химиотерапии с последующей лучевой терапией улучшает трехлетнюю выживаемость по сравнению с другими вариантами лечения. Применение комбинации лучевой и химиотерапии в послеоперационном периоде является перспективным направлением, требующим, однако, дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** рак легкого, химиолучевая терапия, операция, лечебный патоморфоз, выживаемость.

## РЕЗУЛЬТАТИ КОМБІНОВАНОГО ЛІКУВАННЯ МІСЦЕВОРОЗПОВСЮДЖЕНОГО РАКУ ЛЕГЕНІ

Проф. В. І. Старіков, проф. Т. П. Якімова, доц. Г. В. Трунов,  
С. Ю. Басилайшвілі, К. Ю. Майборода\*

Лікування хворих на недрібноклітинний рак легенеї 3А стадії — одне з найскладніших питань клінічної онкології. Мета роботи — оцінити ефективність різних варіантів комбінованого лікування місцеворозповсюдженого недрібноклітинного раку легенеї 3А стадії. Обстежено 147 хворих на недрібноклітинний рак легенеї 3А стадії. Їм усім було виконано радикальні операції з обов'язковою медіастинальною лімфодисекцією. Хворих розподілили на три групи залежно від схеми лікування. Також визначили рівень онкомаркера VEGF до спеціального лікування й після його закінчення. У післяопераційних гистопрепаратів визначали ступінь лікувального патоморфозу. Результати — однорічна виживаність у I групі склала 57,2 %, у II — 75,3 %, у III — 81,2 %. Трирічна виживаність склала в I групі 47 %, у II — 62,1 %, в III — 68,8 %. Висновки — неoad'ювантна передопераційна хіміотерапія дає частковий ефект менш ніж у половини хворих на недрібноклітинний рак легенеї, тому її проведення не завжди є доцільним. Проведення в післяопераційному періоді двох курсів хіміотерапії з подальшою променевою терапією покращує трирічну виживаність порівняно з іншими варіантами лікування. Застосування комбінації променевої та хіміотерапії в післяопераційному періоді є перспективним напрямком, потребуючи, проте, подальшого вивчення.

**Ключові слова:** рак легенеї, хіміопроменева терапія, операція, лікувальний патоморфоз, виживаність.

## THE RESULTS OF THE COMBINED TREATMENT OF LOCALLY ADVANCED LUNG CANCER

V. I. Starikov, T. P. Yakimova, G. V. Trunov, S. Yu. Basylaishvili,  
K. Yu. Maiboroda\*

The treatment of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) 3A stage is one of the most complex problems of clinical oncology. To evaluate the effectiveness of different variants of the combined treatment of locally advanced stage 3A non-small cell lung cancer. We examined 147 patients with stage 3A non-small cell lung cancer. All patients undergone radical surgery with mandatory mediastinal lymph node dissection. Patients were divided into three groups depending on the treatment regimen. We also determined the level of VEGF tumor marker before special treatment and after it. In the postoperative histologic specimens the degree of therapeutic pathomorphism by Lavnikova was determined. One year survival rate in the I group was — 57.2 %, in the II — 75.3 %, in the III — 81.2 %. Three year survival rate in the I group, 47 % in the II — 62.1 % in the III — 68.8 %. Conclusions — neoadjuvant preoperative chemotherapy gives partial effect in less than half of patients with non-small cell lung cancer, so its implementation is not always appropriate. Conducting in the postoperative period of two cycles of chemotherapy followed by radiotherapy improved three year survival compared with other treatment options. The use of a combination of radiotherapy and chemotherapy in the postoperative period is a promising direction. However, requires further study.

**Keywords:** lung cancer, chemoradiotherapy, surgery, pathomorphism, survival.

Лечение больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) 3А стадии — одна из наиболее сложных проблем клинической онкологии. Это прежде всего связано с особенными характеристиками опухоли: метастазированием в лимфатические узлы средостения и возможным субклиническим отдаленным

микрометастазированием. Больные с 3 стадией составляют 40 % среди впервые выявленных больных раком легкого [6].

В ближайшие 3 года после операции наиболее часто наступает возврат заболевания (39–46 %) в виде местного внутригрудного рецидива [11]. Поэтому были разработаны многочисленные

методики удаления внутригрудных лимфатических узлов после впервые описанной N. Y. Sahan и соавт. медиастинальной лимфодиссекции (МЛД) [7].

Противники МЛД утверждают, что увеличение объема оперативного вмешательства неизбежно приводит к росту числа послеоперационных осложнений и более высокой послеоперационной летальности [9].

В то же время ряд исследователей предлагают МЛД как обязательный элемент при лечении резектабельного рака легкого [1]. В связи с этим вопрос о выполнении МЛД при НМРЛ является окончательно не решенным.

Использование консервативных методов противоопухолевого воздействия в комбинации с радикальной операцией улучшает отдаленные результаты при местнораспространенных стадиях заболевания [5].

До настоящего времени специалистами обсуждается вопрос о месте адъювантной терапии в лечении НМРЛ. В частности, не решен вопрос о последовательности применения адъювантной полихимиотерапии (ПХТ), а также лучевой терапии в до- и послеоперационном периоде. Рекомендуются стандарты лечения в Украине больных НМРЛ 3А стадии предполагают проведение предоперационной (неоадъювантной ПХТ) и послеоперационной ПХТ и не предусматривают проведения адъювантной лучевой терапии в послеоперационном периоде [4]. В то же время имеются данные о положительном влиянии этого метода на отдаленные результаты лечения НМРЛ [8].

В доступных литературных источниках отсутствуют данные о проведении адъювантной послеоперационной химиотерапии с последующей адъювантной лучевой терапией. Большинство авторов, проводивших только лучевую терапию в послеоперационном периоде, не анализируют дозу и источник излучения [10].

По данным ряда авторов, объективный эффект от предоперационной ПХТ наблюдался от 32,7 до 53,3 % исследуемых больных, прогрессия заболевания — у 18,8–25,3 % больных [3].

Учитывая приведенные данные, становится очевидным, что хирургический метод не может самостоятельно привести к полному

излечению больных НМРЛ 3А стадии. Проведение предоперационной ПХТ не всегда оказывает положительный результат, а порой, в связи с прогрессированием заболевания, приводит к потере времени для проведения радикальной операции. Мало изучена эффективность адъювантной ПХТ и лучевой терапии в послеоперационном периоде.

**Цель работы** — оценить эффективность различных вариантов комбинированного лечения местнораспространенного НМРЛ 3А стадии.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Обследованы 147 больных НМРЛ 3А стадии, проходивших лечение в торакальном отделении Харьковского областного клинического онкологического центра с 2005 по 2014 г. Возраст больных колебался от 38 до 73 лет.

Пневмонэктомии выполнены у 79 (53,7 %) больных, лобэктомии — 68 (46,3 %). Все оперативные вмешательства сопровождались обязательной медиастинальной лимфодиссекцией у больных всех групп.

По гистологическому строению удаленной опухоли больные распределялись следующим образом: плоскоклеточный рак составлял 72,1 %, железистый — 27,9 %. По основным показателям группы обследованных больных были сравнимы.

Больным также определяли уровень онкомаркера VEGF (Vascular endothelial growth factor) до специального лечения и после его окончания.

В послеоперационных гистопрепаратах определяли степень лечебного патоморфоза по Г. А. Лавниковой [2].

Обследованные больные были разделены на три группы. В I группу (сравнения) вошли 80 больных, которые получали следующее лечение: радикальная операция, затем 4 курса адъювантной ПХТ по схеме EP (этопозид + цисплатин). Больные II группы (37 больных) получали перед операцией 2 курса предоперационной ПХТ по схеме EP с трехнедельным интервалом, затем им выполнялась радикальная операция и через 3–4 нед. проводилось 4 курса адъювантной ПХТ. В III группу вошли 30 больных, которым проведена

радикальная операция, после нее два курса ПХТ с последующим облучением средостения на линейном ускорителе типа Varian (Clinac 600с, USA) в Институте медицинской радиологии им. С. П. Григорьева НАМН Украины. Разовая доза составляла 2 Гр, а суммарная — от 34 до 40 Гр в зависимости от индивидуальных характеристик каждого больного, общего состояния и сопутствующей патологии.

Статистическую обработку проводили с помощью компьютерной программы Excel (Microsoft, США).

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам комплексного клинико-рентгенологического обследования после предоперационной ПХТ отмечен частичный объективный эффект у 14 (37,8 %) больных II группы. У 13 (35 %) пациентов отмечали прогрессирование процесса. У 11 (29,7 %) пациентов выявлено уменьшение размеров лимфоузлов, причем во всех наблюдениях это совпадало с регрессией опухоли.

У больных II группы определяли степень лечебного патоморфоза (по Г. А. Лавниковой) [2] в послеоперационных гистопрепаратах: 1 степень патоморфоза отмечена у 10 больных (25,5 %), 2 степень — 13 (35 %), 3 степень — 6 (23 %), 4 степень патоморфоза не встречалась. У 6 (16,5 %) больных патоморфоза опухоли не выявлено. Также следует отметить, что лучший эффект от ПХТ наблюдался при плоскоклеточном раке с низкой степенью дифференцировки клеток.

Переносимость полного курса предоперационной ПХТ у всех больных II группы была удовлетворительной. Проявление токсичности по критериям ВОЗ I и II степени были отмечены у 25 (67,6 %) больных. 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 III группы после радикальной операции и двух курсов ПХТ направлялись на лучевую терапию.

Первые две группы получали известные варианты лечения НМРЛ 3А стадии, III — разработанную нами схему комплексного лечения (операция + 2 курса ПХТ + лучевая терапия). В III группе больных предоперационную ПХТ не проводили по следующим причинам: 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 лучевая терапия приводит к склерозу тканей средостения, в том числе и мелких кровеносных сосудов, что затрудняет доставку химиопрепаратов в ткани и снижает ее эффективность.

Полученные результаты исходных уровней VEGF во II и III группах особо не отличались. Медиана VEGF во II группе составила 539 пг/мл при норме до 182 пг/мл, в III группе — 489 пг/мл. Однако необходимо рассматривать индивидуальные результаты VEGF после лечения у каждого больного в сравнении с выживаемостью, рецидивированием и метастазированием. Мы отметили, что у больных с высокими уровнями VEGF после специального лечения при дальнейшем наблюдении выявляли более раннее метастазирование и выживаемость среди этих больных была ниже.

В послеоперационном периоде в I группе умерло 2 больных: 1 от острой сердечно-сосудистой недостаточности и 1 от тромбоэмболии ветвей легочной артерии. Во II группе умер 1 больной от тромбоэмболии ветвей легочной артерии. Послеоперационная летальность в I и II группах составляла 2,4 и 1,2 %, соответственно.

Однолетняя выживаемость в I группе составила 57,2 %, во II — 75,3 %, в III — 81,2 %. Местные рецидивы в I группе через 1 год наблюдения выявлены у 5 больных, во II группе — у 2 больных, в III не выявлено.

Трехлетняя выживаемость составила в I группе — 47 %, во II — 62,1 %, в III — 68,8 %.

Проведенное исследование подтверждает эффективность как неоадъювантной, так и адъювантной терапии у больных НМРЛ 3А стадии. Проведение предоперационной ПХТ только у 44 % больных дает положительный объективный эффект, что, возможно, обусловлено гистологической формой рака, так как, по данным патоморфоза, наибольший эффект наблюдается при плоскоклеточном раке легкого. Проведение неоадъювантной ПХТ и последующее изучение патоморфоза опухолевой ткани позволяет оптимизировать послеоперационную ПХТ.

Применение лучевой терапии в послеоперационном периоде после окончания двух курсов ПХТ позволило максимально увеличить трехлетнюю выживаемость больных НМРЛ 3А

стадии. Повышение трехлетней выживаемости в III группе в основном обусловлено снижением частоты интраторакальных рецидивов. Лучевая терапия отодвигает сроки их появления.

#### ВЫВОДЫ

1. VEGF можно использовать как прогностический маркер неблагоприятного исхода болезни.

2. Неоадъювантная предоперационная ПХТ дает частичный эффект менее чем у половины больных НМРЛ, поэтому ее проведение не всегда является целесообразным.

3. Проведение в послеоперационном периоде двух курсов ПХТ с последующей лучевой терапией улучшает трехлетнюю выживаемость и более *перспективно* по сравнению с другими вариантами лечения.

#### СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Давыдов М. И. Оценка эффективности хирургии немелкоклеточного рака легкого / М. И. Давыдов, С. М. Волков, Б. Е. Полоцкий // Материалы V съезда онкологов и радиологов СНГ. — Ташкент: Изд-во Ин-та онкологии, 2008. — С. 189.
2. Лавникова Г. А. Индекс поражения как количественный критерий лучевого патоморфоза / Г. А. Лавникова // Медицинская радиология. — 1979. — № 12. — С. 14–18.
3. Неоадъювантная химиотерапия таксанами в комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого / С. В. Миллер, С. А. Тузиков, В. Е. Гольдберг [и др.] // Рос. онкол. журн. — 2011. — № 5. — С. 4–7.
4. Про затвердження протоколів надання медичної допомоги за спеціальністю «Онкологія»: Наказ МОЗ України від 17.09.2007 № 554.
5. 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.
6. Федоренко З. П. Рак в Україні 2013–2014 / З. П. Федоренко, А. В. Гайсенко, Л. А. Гулак // Бюл. нац. канцер-реестру України. — 2015. — № 16. — 104 с.
7. Cahan W. G. Radical pneumonectomy / W. G. Cahan, W. L. Watson, J. L. Pool // J. Thorac Surg. — 1951. — Vol. 22 (5). — P. 449–473.
8. 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.
9. Lee H. S. Thoracoscopic mediastinal lymph node dissection for lung cancer / H. S. Lee, H. J. Jang // Semin Thorac Cardiovasc Surg. — 2012. — Vol. 24 (2). — P. 131–141.
10. Surgical strategies in the therapy of non-small cell lung cancer / F. Al-Shahrabani, D. Vallböhmer, S. Angenendt, W. Knoefel // World Journal of Clinical Oncology. — 2014. — № 10. — P. 595–603.
11. Watanabe S. Lymph node dissection for lung cancer: significance, strategy, and technique / S. Watanabe, H. Asamura // Journal of Thoracic Oncology. — 2009. — Vol. 4 (5). — P. 652–657.