

О.А.Суховерша

Дніпропетровська державна
медична академія
Дніпропетровська міська
багатопрофільна клінічна
лікарня №4

Ключові слова: недрібноклітинний рак легені, терапевтичний патоморфоз, індукційна хіміотерапія, фактори прогнозу.

Надійшла: 17.06.2007

Прийнята: 14.08.2007

УДК 616.24-006.6-07-085.28-089.87

ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ФАКТОРИ ПРОГНОЗУ ЯК ОСНОВА ОПТИМІЗАЦІЇ ЛІКУВАННЯ ІІІА СТАДІЇ НЕДРІБНОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНЬ

Резюме. Метою роботи було вивчення впливу патоморфологічних факторів прогнозу (ФП) на результати лікування хворих ІІІА ст. НДРЛ та застосування ФП для оптимізації терапевтичної тактики. Дослідження проведене з включенням 262 хворих, яким проводилось хірургічне лікування у поєднанні з хіміотерапією (ХТ) за схемою EP. Контрольну групу склали 157 пацієнтів (77 – з ад'ювантною ХТ), до дослідної увійшли 105 пацієнтів, яким ХТ проводилась і до, і після операції. Кореляційний аналіз дозволив визначити негативними ФП, щодо виживання радикально оперованих хворих наявність аденогенного гістотипу і низької ступені диференціювання пухлин. Позитивним ФП для резектабельності пухлин та виживання хворих є висока ступінь лікувального патоморфозу (ЛПП), що є обґрунтуванням доцільності досягнення максимально можливого ефекту від ХТ. Хіміорезистентність характерна для новоутворів з високою ступінню диференціювання та пов'язана з оверекспресією Her-2/neu^{2+/3+}.

Sukhoversha O.A. Pathomorphological prognostic factors as the basis of optimization for multimodality treatment of IIIA stage of non-small cell lung cancer.

Summary. The aim of the study was the investigation the influence of pathomorphological prognosis factors on the results for multimodality treatment of IIIA stage of non-small cell lung cancer, as well as their use for therapeutic strategy optimization. The investigation has been carried out on 262 operated patients who being held the surgical treatment and platinum-based chemotherapy (CT). The control group consisted of 157 patients (77 – with adjuvant CT), the clinical group consisted of 105 patients, who being held the CT before and after the operation. Conducted correlation analysis (to the survival rate of operated patients) defined as a negative prognosis factors the presence of adenogenic histotype and low level of tumor differentiation. The positive factor for tumor respectability and patients' survival is the high level of treatment pathomorphism (TPM), which is the proof of advisability of achievement the best effect from induction CT. Chemoresistance of the NSCLC is the feature for neoplasms with the high level of differentiation and it correlates with overexpression Her-2/neu^{2+/3+}.

Key words: non-small cell lung cancer, therapeutic pathomorphosis, induction chemotherapy, prognostic factors.

Вступ

Лікування раку легенів (РЛ) відносять до однієї з самих важких і невирішених проблем сучасної онкології. На сьогодні РЛ є найпоширенішою формою злоякісних новоутворень у світі з середнім показником захворюваності у 24,0% (для чоловіків – 50,9%, для жінок – 6,3%) (Alberg A.J. et al., 2005; Давыдов М.И. и соавт., 2006). За останні 10 років число хворих на РЛ серед чоловіків збільшилась на 44%, серед жінок – на 76% (Parkin D. et al., 2005).

На сучасному етапі прогнозування перебігу онкопроцесу та формування терапевтичних підходів базується на визначенні розповсюдженості пухлини за системою TNM та оцінці загального стану хворого (PS), що обмежує можливості індивідуалізації. Перспективним уявляється розробка прогнозу і тактики лікування на основі комплексу ФП, які здатні відображати основні біологічні характеристики пухлини. Серед потенційних патоморфологічних ФП розглядаються гістотип пухлин та ступінь їх

диференціювання (Solan M.J. et al., 2003; Betticher D.C. et al., 2006). Серед онкологів переважає точка зору щодо позитивного прогностичного значення плоскоклітинного гістотипу (ПлР) пухлини, при якому остання має відносно «локалізовану форму» і більш схильна до місцевого рецидивування, в той час як аденокарциноми (АК) – до генералізації процесу (Ichinose Y. et al., 1995; Muller K.-M., 2001). Поряд з цим, окремі автори не виявили відмінностей у виживанні хворих залежно від гістотипу новоутвору (Padilla J. et al., 1997; Лактионов К.К. и соавт., 2006), або вважають гіршим прогноз у випадках ПлР (Maeshima A.M. et al., 2006).

У літературі також немає однозначного висновку щодо прогностичного значення ступені диференціювання пухлин. Незважаючи на те, що у окремих дослідженнях низька ступінь диференціювання НДРЛ асоціюється з поганим виживанням (Harpole D.H., et al., 1995; Авраменко И.В. и др., 2002; Лактионов К.К. и др., 2006), у багатьох роботах ці дані не знаходять підтвердження

(Yano T, et al., 1994; Solan M.J. et al., 2003).

Враховуючи «стандартність» індукційної ХТ (ІХТ) як етапу комплексного лікування ША ст. НДРЛ, значна увага приділяється вивченню ЛПП, який крім прогностичного значення може слугувати і маркером хіміорезистентності, а також критерієм визначення подальшої лікувальної тактики (Betticher D.C. et al., 2003; Tanaka F. et al., 2004).

Метою нашого дослідження було вивчення впливу патоморфологічних ФП на результати лікування хворих ША ст. НДРЛ та застосування цих ФП для оптимізації терапевтичної тактики.

Матеріали і методи

У дослідження були включені 262 хворих ІА ст. НДРЛ, яким проводилось хірургічне лікування у поєднанні з ХТ за схемою EP (цисплатин 70 мг/м² Д1, етопозид 120 мг/м² у Д1-3). Контро-

льну групу склали 157 пацієнтів (77 – з ад'ювантною ХТ - АХТ), до дослідної увійшли 105 пацієнтів, яким ХТ проводилась і до і після операції. Обидві групи були схожі за віковим складом (середній вік 56,5±7,8 та 58,1±7,6 років відповідно), загальним станом (статус ECOG 0-1) та супутньою патологією. Загалом переважали випадки з Т3-статусом (76,4±3,4% у контрольній та 82,9±3,7% у дослідній групі) та з метастатичним ураженням межистинних лімфовузлів (МЛВ) (відповідно у 65,0±3,8% та 53,2±4,8%). У контрольній групі 69,4±3,7% пухлин мали плоскоклітинний гістотип (ПлР), 30,6±3,7% – аденогенний (АК), у дослідній – відповідно 73,5±3,4% та 26,5±3,4%, у половині випадків спостерігалась низька ступінь диференціювання (G3) (48,2±3,9% у контрольній та 54,8±4,0% у дослідній групі, табл. 1).

Таблиця 1

Характеристика пухлин хворих контрольної та дослідної групи по гістологічним параметрам (абс./P±m%)

		Контрольна група n=157	Дослідна група n=105
Гістотип	ПлР	109 69,4±3,7	77 73,3±4,3
	АК	48 30,6±3,7	28 26,7±4,3
Диференціювання	G1-2	86 54,8±4,0	54 51,4±4,9
	G3	71 45,2±4,0	51 48,6±4,9

Хворим проводилось всебічне обстеження до лікування та на його етапах. Хірургічні втручання проводили з обов'язковою медіастінальною лімфодисекцією. Патоморфологічні дослідження операційного матеріалу проводили стандартними цитологічними та гістологічними методами. Лікувальний патоморфоз пухлин оцінювали з використанням шкали Лавникової Г.А. (1976). Імуногістохімічним методом у онкотканині визначали рівень експресії PCNA, який відображає її проліферативну активність (ПА) та репаративні можливості, резистентність до лікувальних впливів (Налескіна Л.А. та співав., 2002; Kogan E.A. et al., 2004). На депарафінованих зрізах операційних препаратів пухлин вивчалась експресія онкобілків p53 і Bcl-2. Рецептори Her2/neu визначали в цитоплазмі та на поверхні онкоцитів з оцінкою по Негсер-тесту. Дослідження проводили на мікроскопі Ахіоплан (Zeiss) з системою відеовиводу та аналізу зображень, обладнаною програмою ImagePro. В усіх хворих були вивчені безпосередні та віддалені результати лікування. Статистичний аналіз матеріалів дослідження виконувався методами біостатистики з використанням пакетів «MedStat», «Biostatistics»,

для побудови математичних моделей - пакет «Statistica» та методи нейромережевого моделювання.

Результати та їх обговорення

Прогностичне значення морфологічних характеристик пухлин

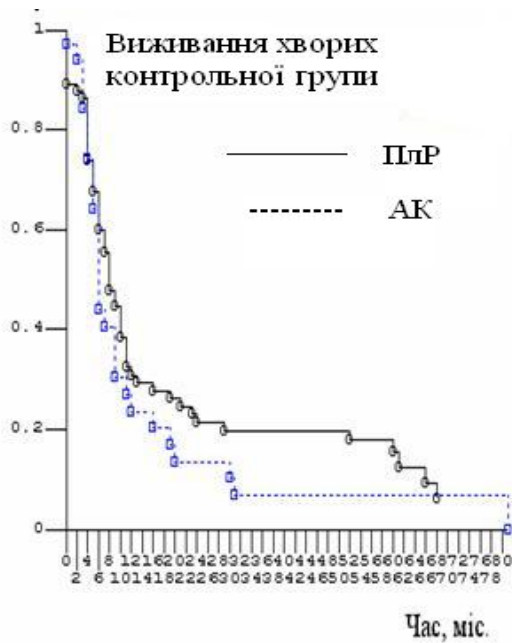
На першому етапі, методами однофакторного аналізу проведено дослідження впливу на результати лікування хворих і прогностичної цінності морфологічних характеристик пухлин.

Гістологічна структура новоутворів не впливала на безпосередні результати лікування пацієнтів обох груп. У контрольній групі радикально були оперовані 60,6±6,7% пацієнтів з ПлР та 70,8±6,6% з АК (p>0,05), 68,6±5,0% з G1-2 проти 57,7±5,9% з G3 (p>0,05). Аналогічні показники були і у дослідній групі: резектабельність для ПлР складала 77,9±4,7%, для АК – 60,7±9,2% (p>0,05), 77,8±5,7% – для G1-2 та 68,6±6,5% для G3 (p>0,05).

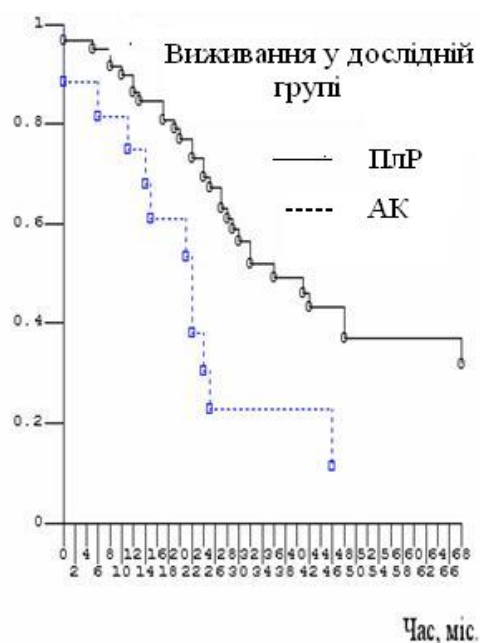
При аналізі віддалених результатів лікування хворих було використано метод побудови кривих виживання. У контрольній групі гістотип пухлин не мав суттєвого впливу на виживання радикально оперованих пацієнтів (p=0,31, рис. 1

а). Поряд з цим, у дослідній групі достовірним негативним ФП у відношенні виживання хворих

встановлено наявність АК ($p=0,02$, рис. 1 б).



А

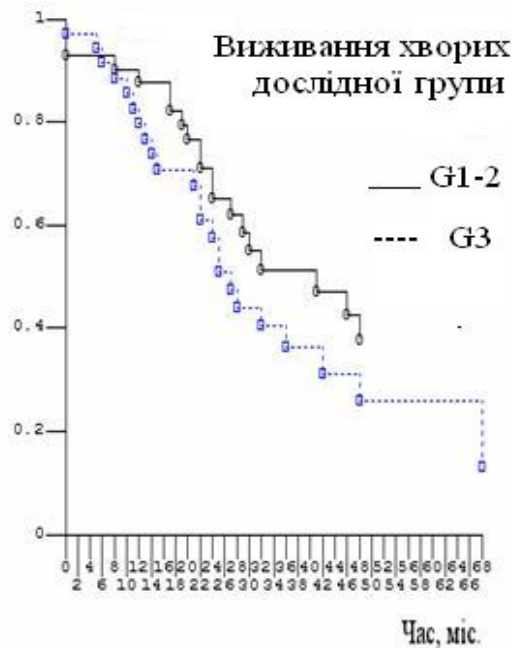


Б

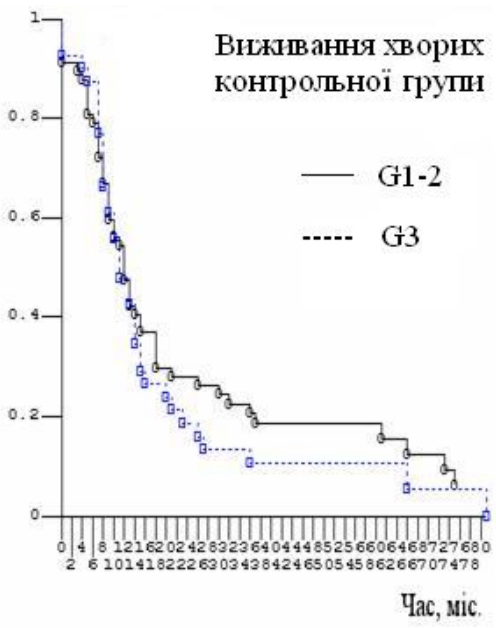
Рис. 1. Криві виживання для радикально оперованих хворих контрольної (а) та дослідної (б) групи: П1Р – плосколіттинний рак; АК - аденогенний рак.

Ступінь диференціювання пухлин була наділена більшою прогностичною цінністю. Наявність G-3-статусу новоутворів достовірно погір-

шувало виживання радикально оперованих пацієнтів, як у контрольній ($p=0,49$, рис. 2 а), так і у дослідній групі ($p=0,22$, рис. 2 б).



А



Б

Рис. 2. Криві виживання для радикально оперованих хворих контрольної (а) та дослідної (б) групи: G1-2 – висока та помірна ступінь диференціювання; G3 - низька ступінь диференціювання

Лікувальний патоморфоз пухлин

Не менш важливим потенційним ФП є ступінь досягнутого ЛПП. Вивчення пухлин дослідної групи продемонструвало відсутність пошкодження після ІХТ (0 ст. ЛПП) у 8 випадках (7,6±2,6%), патоморфоз 1 ст. був виявлений у 52 (43,8±4,8%) новоутворах, 2 ст. – у 36 (40,0±4,8%), 3 ст. – у 8 (7,6±2,6%), 4 ст. – у 1 (1±0,9%) (табл. 2). У цілому, 2-4 ст. ЛПП спостерігались у 42,9±4,8% НДРЛ, без суттєвої різниці для гістотипів. У той же час, очевидно була кореляція між ступінню ЛПП та диференціюванням пухлин ($p=0,004$ за критерієм χ^2). Найбільш «чутливими»

до ІХТ були раки з G3, у яких 2-4 ст. ЛПП встановлена у 58,8±6,9% випадків (проти 27,8±6,1% для G1-2, $p<0,05$). Аналіз залежності ЛПП від N2-статусу новоутворів показав, що у випадку відсутності метастазів у МЛВ на ІХТ краще реагують ПлР (відсоток пошкоджень 2-4 ст. – 60,5±7,8% проти 33,3±7,5% у АК, $p<0,05$), а при наявності N2 навпаки, вища ефективність у АК (52,4±8,0% проти 37,8±7,8%, $p<0,05$). У той же час, N-статус не мав жодного впливу на ЛПП у залежності від ступені диференціювання: і у N1 і в N2-випадках пухлини з G3 реагували значно краще, ніж новоутвори з G1-2 (табл. 2).

Таблиця 2

Характеристика лікувального патоморфозу пухлин у хворих дослідної групи (%)

		Гістотип		Диференціювання		Усього n=105
		ПлР n=77	АК n=28	G1-2 n=54	G3 n=51	
Ступінь ЛПП	0	6,5±2,8	10,7±5,8	12,9±4,6	1,9±1,8	7,6±2,6
	1	51,9±5,7	42,9±9,4	59,3±6,7	39,2±6,8	49,5±4,9
	2	33,8±5,4	35,7±9,1	24,1±5,8	45,1±6,9	34,3±4,6
	3	6,5±2,8	10,7±5,8	1,8±1,8	13,7±4,8	7,6±2,6
	4	1,3±1,2	0	0	1,9±1,8	1,0±0,9
	2-4	41,6±5,6	46,4±9,4	27,8±6,1	58,8±6,9	42,9±4,8
	N1	2-4	60,5±7,8	33,3±7,5	33,3±6,3	78,3±6,6
N2	2-4	37,8±7,8	52,4±8,0	25,0±5,8	60,0±7,8	43,1±7,9

У випадках ефективної ІХТ, вивчення ЛПП було доповнене визначенням її проліферативної активності онкоцитів (ПА) та об'єму життєздатної пухлинної паренхіми (ОПП) (без ознак дистрофії, апоптозу). ПА у пухлинах контрольної

групи складала 35,0±12,4% для ПлР і 37,1±11,4% для АК, після проведення ІХТ експресія PCNA мала тенденцію до зниження у випадку ПлР (до 28,9±6,9%) і для АК (15,3±7,6%) (рис. 3).

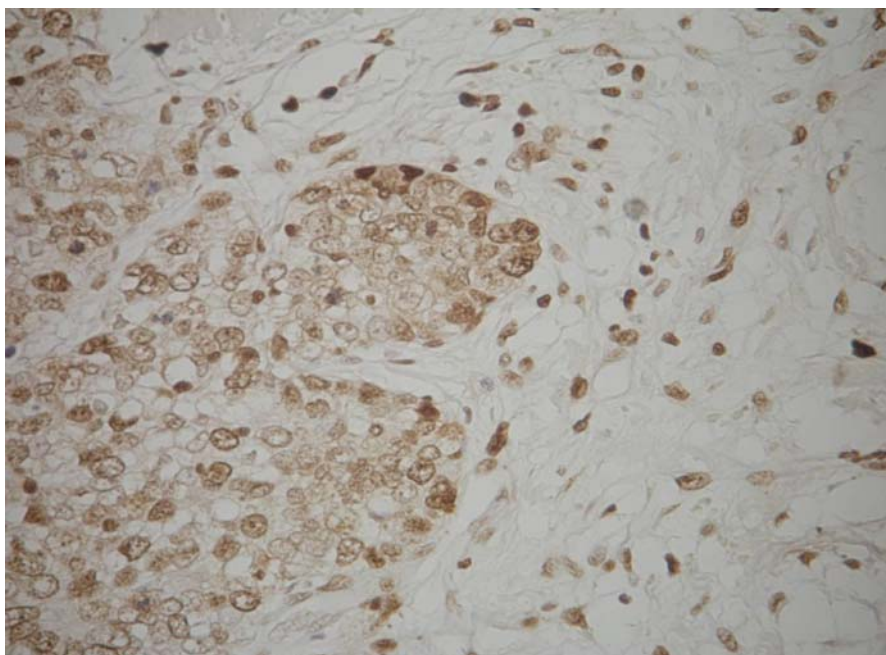


Рис. 3. Аденокарцинома, периферична частина: помірна експресія PCNA після ІХТ. ІГХ. ×400.

Аналогічні тенденції виявлені і у відношенні ОПП, що є свідченням взаємопов'язаності даних параметрів. У пухлинах контрольної групи ОПП складав 52,9±21,4 % для ПЛР і 54,1±16,7% для АК. Після ІХТ спостерігалось зниження ОПП: при ПЛР – до 24,8±11,3 %, а у випадку АК до 16,5±7,2%. На наш погляд, саме об'єм і ще у більшій ступені стан життєздатної пухлинної тканини, яка залишилась після ІХТ, є основою для достовірного прогнозування перебігу процесу.

Згідно отриманим даним, висока ступінь досягнутого ЛПП виступала достовірним позитивним ФП як у відношенні безпосередніх, так і віддалених результатів лікування.

Операбельність у дослідній групі була достовірно вищою (73,3±4,3%), ніж у контрольній (63,7±5,4%, $p < 0,05$), що безумовно визначено ефектом проведеної ІХТ. Свідченням цього є за-

лежність резектабельності пухлин від ступені досягнутого ЛПП. Так, у випадках ЛПП 2-4 ст. після ІХТ радикальні хірургічні втручання виконані 80,0±6,0% пацієнтів, а при відсутності суттєвого ефекту від ІХТ (з ЛПП 0-1 ст.) - лише 68,3±6,0% хворих ($p < 0,05$; табл. 3). Підвищення резектабельності відбулось насамперед за рахунок високої ефективності ІХТ у відношенні ПЛР. Рівень резектабельності ПЛР при ефективній ІХТ складав 93,7±4,3% (проти 66,7±6,1% при ЛПП 0-1 ст.; $p = 0,007$). Аналогічна тенденція спостерігалась і для пухлин з високою та помірною ступінню диференціювання (93,3±6,5% проти 71,8±7,1%). Для АК відмінностей у резектабельності не зареєстровано, поясненням цьому може бути відносна хіміорезистентність межистинних метастазів, які більш характерні для АК і часто стають причиною іноперабельності.

Таблиця 3

Операбельність хворих дослідної групи у залежності від ступеня лікувального патоморфозу пухлини

		Операбельність (%)		
		ЛПП 0-1 ст.	ЛПП 2-3-4 ст.	Разом
Плоскоклітинний рак	n=77	66,7±6,1	93,7±4,3	77,9±4,7
Аденогенний рак	n=28	73,3±11,4	46,2±13,8	60,7±9,2
G1-2	n=54	71,8±7,1	93,3±6,5	77,8±5,7
G3	n=51	61,9±10,6	73,3±8,1	68,6±6,5
Усього	n=105	68,3±6,0	80,0±5,9	73,3±4,3

Таблиця 4

Вживання радикально оперованих хворих дослідної групи в залежності від ступені досягнутого лікувального патоморфозу пухлини

	Лікувальний патоморфоз	
	0-1 ст.	2-3-4 ст.
3-річне виживання (%)	40,2±8,5	48,2±9,4
5-річне виживання (%)	11,5±9,1	42,8±9,8
Медіана виживання (міс.)	28,0±2,7	36,0±3,0

По результатам проведеного аналізу виживання радикально оперованих хворих дослідної групи встановлена тенденція до поліпшення показників 5-річного виживання хворих у випадку досягнення високої (2-4) ступені ЛПП (табл. 4). Однак, статистично значимої достовірності для більшості показників, що порівнювались, досягнути не вдалось, ймовірно через недостатню величину дослідної групи.

Кореляційний аналіз зв'язків патоморфологічних факторних ознак

Для визначення зв'язків між патоморфологічними, клінічними та молекулярно-генетичними ФП та виокремлення найважливіших маркерів прогнозу для хворих IIIA ст. НДРЛ проведений кореляційний аналіз вивчених факторних ознак у радикально оперованих пацієнтів контрольної та дослідної групи.

У якості факторних ознак були обрані 14 па-

раметрів:

а) патоморфологічні ФП (5): гістотип пухлини (ПЛР/АК), ступінь її диференціювання (висока+помірна/низька), ступінь ЛПП (0-1 ст./2-3 ст.), об'єм збереженої пухлинної паренхіми після ІХТ (%), рівень експресії PCNA (<25%/>25%);

б) клінічні ФП (6): стать (чоловіча/жіноча), вік пацієнтів (до 65 років/після 65 років), N-статус пухлини (N1/N2), тип радикальної операції (комбінована пневмонектомія/ пневмонектомія/лобектомія), проведення хіміотерапії (без ХТ/з АХТ/з ІХТ+АХТ), клінічний ефект від ІХТ (об'єктивний ефект/стабілізація/прогресія);

в) молекулярно-генетичні ФП (3): експресія p53 (>10%/<10%), Vcl-2 (>10%/<10%), Her-2/neu (0-1+ проти 2+/3+ по Нерсер-тесту).

Для проведення аналізу було розраховано показник рангової кореляції Спірмена для кожної пари із факторних ознак. Узагальнені результати

Таблиця 5

Кореляційні зв'язки патоморфологічних, клінічних та молекулярно-генетичних факторних ознак у радикально оперованих пацієнтів контрольної та дослідної групи

Факторні ознаки	Гісто-тип	G-статус	ЛПП	ОПП	PCNA	Her2/neu
Стать хворих	0.43	-	-	-	-	-
Вік хворих	-0.26	-	-	-	-	-
T-статус пухлин	-	-	-	-	-	-
N-статус пухлин	0.17	-	-	-	-	-
Гістотип пухлин	-	-	-	-	-	-
G-статус пухлин	-	-	-0.34	-0.33	-	-
Тип операції	-	-	-	-	-	0.29
ОКЕ	-	-0,22	0.62	-	-	-

Примітка: Виділено кореляційні зв'язки, для яких коефіцієнт кореляції Спірмена статистично значуще ($<0,05\%$) відрізняється від 0. ЛПП – лікувальний патоморфоз пухлини; ОПП – об'єм залишкової пухлинної паренхіми, ОКЕ – об'єктивний клінічний ефект від ІХТ.

Згідно отриманим даним встановлена корелятивна залежність між гістотипом пухлини та віком пацієнтів ($r=-0,26$), яка свідчить про вищу притаманність хворим молодого та середнього віку (до 60 років) аденогенного раку. Також продемонстрована кореляція між гістологічною структурою новоутвору і типом внутрішньогрудного метастазування ($r=0,17$). При цьому, підтверджена характерність для АК більш раннього і масивного межистінного метастазування, у порівнянні з ПЛР.

Важливим уявляється визначення залежності ефективності ІХТ від диференціювання новоутвору. Це твердження ґрунтується на встановленому кореляційному зв'язку між диференціюванням пухлини та ступінню її ЛПП ($r=-0,34$), та логічно пов'язаного з останнім об'ємом залишкової неопластичної паренхіми (ОПП), що виявляється після індукційного лікування ($r=-0,33$). Показники пошкодження пухлини зростали зі зниженням ступені її диференціювання. У той же час, не виявлено статистично значущих кореляційних зв'язків між показниками експресії PCNA, які відображають проліферативний потенціал онкоцитів, та іншими факторними ознаками.

Очікуваною була наявність прямої кореляції між ступінню ЛПП та ступінню об'єктивного клінічного ефекту (ОКЕ) від ІХТ ($r=0,62$), що дозволяє підтвердити достовірність та доцільність застосування обох методів для визначення ефективності індукційної терапії.

Характеристика ключових факторів прогнозу, пов'язаних з хіміорезистентністю пухлин

По результатам проведеного однофакторного і кореляційного аналізу, одним з найпотужніших чинників, що позитивно впливають на операбельність та виживання хворих, встановлено факт проведення ІХТ. Тому уявляється доцільним поглиблене вивчення кореляційних зв'язків ступені досягнутого ЛПП від ІХТ, маючи на увазі

його потенційну роль як прогностичного критерію та маркеру хіміорезистентності пухлин.

З цією метою були побудовані логістичні моделі кореляційної залежності значень показників ЛПП. При цьому, досягнення 2-4 ст. ЛПП урахувалось як позитивний результат, 0-1 ст. – як негативний (Altman D.G. et al., 2003). Для збільшення потужності статистичних методів, при побудові моделі була застосована бутстреп-процедура (Efron B., Tibshirani R., 1986). При проведенні аналізу було встановлено, що коефіцієнти моделі відмінні від 0 лише для двох ознак: ступені диференціювання пухлини та наявності оверекспресії Her-2/neu. При побудові логістичної моделі залежності досягнутого ЛПП від ступені диференціювання новоутвору та наявності оверекспресії Her-2/neu встановлена її адекватність ($p<0,001$ по критерію χ^2). У таблиці 6 наведена оцінка параметрів цієї моделі.

Коментуючи отримані результати, можна заключити, що ймовірність досягнення високої ступені терапевтичного пошкодження для пухлин з G1-2 у 4,2 рази менша, у порівнянні з G3-новоутворами (ВШ=4,2; ВІ 1,5–11,7). Також хіміорезистентними виглядають і пухлини з оверекспресією Her-2/neu^{2+/3+}. Про це свідчить наявність у 4 рази більших шансів отримання 2-3 ст. пошкодження при відсутності оверекспресії Her-2/neu^{2+/3+} (ВШ=4,0; ВІ 1,2–13,3).

Основні прогностичні фактори, що впливали на віддалені результати лікування хворих

Для уточнення виявлених закономірностей була побудована логістична регресійна модель залежності трирічного виживання хворих від факторів, які при оцінці методами однофакторного та кореляційного аналізу підтвердили свій достовірний вплив. До них віднесли: гістотип пухлини (GT); проведення хіміотерапії (St) та експресію (мутацію) p53. При цьому, наявність ПЛР приймалось за позитивний результат, АК – як нега-

тивний, проведення ІХТ розцінювалось як позитивний чинник, відсутність ІХТ – як негативний, низька експресія (<10%%) p53 розглядалась у

якості позитивного фактору, оверхекспресія (>10%) p53 – негативного. Оцінка параметрів цієї моделі наведена у таблиці 7.

Таблиця 6
Параметри логістичної моделі прогнозування ступені досягнутого лікувального патоморфозу пухлини після ІХТ

Показник	Факторна ознака		
	Константа	Ступінь диференціювання	Експресія Her-2/neu
Значення коефіцієнту моделі	-6,04	1,43	1,38
Стандартна помилка для коефіцієнту моделі	1,85	0,52	0,60
Рівень значимості відмінності від 0 коефіцієнту моделі	0,002	0,008	0,02
Відношення шансів/ (95% ВІ), на одиницю зміни ознаки	–	4,2 (1,5–11,7)	4,0 (1,2–13,3)

Таблиця 7
Результати прогнозування трирічного виживання хворих в рамках логістичної регресійної моделі

Показник	Факторна ознака			
	Константа	Гістотип пухлини	Проведення ІХТ/АХТ	Експресія p53 ⁺
Значення коефіцієнту моделі	-2,63	-3,60	1,13	2,57
Стандартна помилка для коефіцієнту моделі	2,03	1,26	0,46	0,92
Рівень значимості відмінності від 0 коефіцієнту моделі	0,20	0,006	0,02	0,007
Відношення шансів/ (95% ВІ), на одиницю зміни ознаки	–	0,027 (0,002-0,344)	3,1 (1,2–7,8)	13,1 (2,1–82,0)

Аналізуючи отримані результати у рамках створеної логістичної моделі можна зробити висновки, що наявність АК знижує ймовірність проживання хворим трирічного терміну (відношення шансів (ВШ) = 37,0 (ВІ 2,9-500), а застосування ІХТ підвищує позитивний прогноз на виживання більш ніж у 3 рази (ВШ=3,1 (ВІ 1,2-7,8)). Найбільший позитивний вплив на виживання хворих демонструє відсутність мутації проапоптотичного онкогену p53 (ВШ=13,1 (ВІ 2,1–82,0)).

Проведене дослідження показало, що результати лікування хворих IIIA ст. НДРЛ залежать від комплексу патоморфологічних, клінічних та молекулярно-генетичних факторів, які відображають не тільки гетерогенність IIIA ст., а й особливості біології пухлин. Урахування ФП у плануванні терапевтичної тактики хворих IIIA ст. НДРЛ дозволить поліпшити результати лікування і покращити прогноз.

Висновки

1. Аденогенний рак більш характерний для хворих молодого та середнього віку (до 60 років) (коефіцієнт кореляції $r=0,26$) і відрізняється раннім внутрішньогрудним метастазуванням, у порівнянні з ПлР ($p=0,17$).

2. Морфологічні характеристики пухлин не

впливають на операбельність хворих IIIA ст. НДРЛ.

3. Аденогенний гістотип і низька ступінь диференціювання пухлин визначені негативними ФП щодо виживання радикально оперованих хворих.

4. НДРЛ є помірно чутливим до ІХТ на основі препаратів платини (2-4 ст. ЛПП – у $42,9\pm 4,8\%$), з кращими показниками для пухлин низьким диференціюванням ($58,8\pm 6,9\%$ проти $27,8\pm 6,1\%$ для G1-2, $p=0,004$).

5. Висока ступінь ЛПП достовірно позитивно впливає на резектабельність пухлин та виживання хворих, що є обґрунтуванням доцільності досягнення максимально можливого ефекту від ІХТ.

6. Хіміорезистентність пухлин характерна для новоутворів з високою ступінню диференціювання та пов'язана з оверхекспресією Her-2/neu^{2+/3+} (ВШ=4,0; ВІ 1,2–13,3).

Перспективи подальших розробок

Подальші дослідження мають за мету розробку нових підходів до комплексного лікування хворих IIIA ст. НДРЛ на основі урахування клінічних, патоморфологічних та молекулярно-біологічних факторів прогнозу.

Літературні джерела

- Авраменко И.В., Фильченков А.А. Прогностическое значение апоптического и пролиферативного индексов при солидных новообразованиях // Онкология.– 2002.– Т.4, №3.– С.165-170.
- Давыдова М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2004 году // Вестник РОНЦ РАМН.– 2006.– Т.17, № 3.– С.11-101.
- Лавникова Г.А. Некоторые закономерности лучевого патоморфоза опухолей человека и их практическое использование // Вестн. АМН СССР.– 1976.– №6.– С.13-19.
- Прогностические и предсказывающие факторы у больных немелкоклеточным раком легкого / Лактионов К.К., Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. и соавт. // Практик. онкология.– 2006.– Т.7, №3.– С.145-153.
- Комплексне визначення проліферативного потенціалу серозних новоутворень яєчника з урахуванням рівня експресії PCNA / Налескіна Л.А., Забарко Л.Б., Поліщук Л.З. та ін. // Онкология.– 2002.– №3.– С.184-187.
- Alberg A.J., Brock M.V., Samet J.M. Epidemiology of Lung Cancer: Looking to the Future // J. Clin. Oncol.– 2005.– №.23.– P.3175-3185.
- Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non-small cell lung cancer: a multicenter phase II trial / Betticher D.C., Schmitz Sh-F.H., Totsch M. et al. // J. Clin. Oncol.- 2003.- Vol.21, №9.- P.1752-1759.
- Global cancer statistics / Parkin D., Bray F., Ferlay J. et al. // CA Cancer J. Clin.– 2005.– Vol.55.– P.74-108.
- Efron B., Tibshirani R. Bootstrap methods for standard errors, confidence intervals and others measures of statistical accuracy // Statistical Science.– 1986.– Vol.1, №1.– P.54-75.
- Stage I non-small cell lung cancer. A multivariate analysis of treatment methods and patterns of recurrence / Harpole D.H., Herndon J.E., Young W.G. et al. // Cancer.– 1995.– Vol.76.– P.787-796.
- Prognostic factors obtained by a pathologic examination in completely resected non-small cell lung cancer. An analysis in each pathologic stage / Ichinose Y., Yano T., Asoh H. et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.– 1995.– Vol.110.– P.601-605.
- Prognostic factors for small-sized squamous cell cacinomas of the peripheral lung / Maeshima A.M., Maeshima A., Asamura H. et al. // Histologic Lung Cancer.– 2006.– Vol.52.– P.53-58.
- Muller K.-M. Lung cancer: morphology // In: Lung Cancer (ed. S.G.Spiro), Eur. Respir. Monogr.– 2001.– Vol.6, №17.– P.34-47.
- Surgical results and prognostic factors in early non-small cell lung cancer / Padilla J., Calvo V., Penalver J.C. et al. // Ann. Thorac. Surg.– 1997.– Vol.63.– P.324-326.
- Prognostic factors affecting long-term outcomes in patients with resected stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: 5-year follow-up of a phase II study / Betticher D.C., Hsu Schmitz S.F., Totsch M. et al. // Br. J. Cancer.– 2006.– Vol.94.– P.1099-1106.
- Solan M.J., Werner-Wasik M. Prognostic factors in non-small cell lung cancer // Semin. Surg. Oncol.– 2003.– Vol.21.– P.64-73.
- Statistics with confidence. Confidence intervals and statistical guidelines / Altman D.G., Machin D., Bryant T.N. et al. // Bristol: BMJ Books.- 2003.– P.240.
- Prognostic factors in resected pathologic (p-) stage IIIA-N2, Non-Small –Cell Lung Cancer / Tanaka F., Yanagihara K., Otake Y. et al. // Ann. Surg. Oncol.– 2004.– Vol.11, №6.– P.612-618.
- Surgical results and prognostic factors of pathologic N1 disease in non-small cell carcinoma of the lung. Significance of N1 level: lobar or hilar nodes / Yano T., Yokoyama H., Inoue T. et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.– 1994.– Vol.107.– P.1398-1402.

Суховерша А.А. Патоморфологические факторы прогноза как основа оптимизации лечения IIIA ст. немелкоклеточного рака легкого

Резюме. Целью исследования было изучение влияния патоморфологических факторов прогноза на результаты лечения больных IIIA ст. немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) и использование их для оптимизации терапевтической тактики. Исследование проведено с включением 262 больных, которым проводилось хирургическое лечение в сочетании с химиотерапией (ХТ) по схеме (EP). Контрольную группу составили 157 пациентов, (77 с адьювантной ХТ), в опытную вошли 105 больных, которым ХТ выполнялась и до, и после операции. Корреляционный анализ позволил определить негативными факторами прогноза (ФП), в отношении выживания радикально оперированных больных, наличие аденогенного гистотипа и низкой степени дифференцировки опухоли. Положительным ФП для резектабельности опухолей и выживаемости больных является высокая степень лечебного патоморфоза опухоли, что служит основанием для рекомендации достижения максимального эффекта от ХТ. Химиорезистентность присуща опухолям с высокой степенью дифференцировки и связана с гиперэкспрессией Her-2/neu^{2+/3+}.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, терапевтический патоморфоз индукционная химиотерапия, факторы прогноза.