

О.А.Суховерша

Дніпропетровська державна
медична академія

УДК 616.24-006.6-07-085.28-089.87

КОРЕЛЯЦІЯ КЛІНІКО-ПАТОМОРФОЛОГІЧНОГО ЕФЕКТУ ІНДУКЦІЙНОЇ ХІМІОТЕРАПІЇ І ВІДДАЛЕНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ ІІІА СТАДІЇ НЕДРІБНОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНІВ

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

Резюме. Метою дослідження було вивчення корелятивних взаємовідносин між клінічним ефектом платин-вміщуючої індукційної хіміотерапії (ІХТ), лікувальним патоморфозом пухлин (ЛПЗП), безпосередніми і віддаленими результатами лікування хворих ІІІА ст. НДРЛ. Аналіз результатів лікування 102 хворих показав, що НДРЛ помірно чутливий до ІХТ: близько половини пухлин ефективно реагують на неї. Краща відповідь на ІХТ спостерігається серед новоутворень з низьким диференціюванням і у разі плоскоклітинного раку. Індукційна ХТ поліпшує результати лікування за рахунок підвищення операбельності і виживаності хворих. У випадку ефективної ІХТ операбельність складала 83%, при стабілізації процесу - 72,1%, а при прогресуванні - лише 27,3%. Виживаність хворих з ефективною ІХТ також була достовірно вищою за середні показники групи (медіана виживаності 35,2 міс. проти 26,2 міс., 3-річна виживаність відповідно 31,0% та 25,8%). Основними методами оцінки ІХТ є клінічний та патоморфологічний, які взаємодоповнюють один одного. Клінічна оцінка є основною прогностичною характеристикою для операбельності пацієнтів, патоморфологічна достовірно визначає вплив ІХТ на пухлину і прогнозує виживаність хворих. Враховуючи залежність віддалених результатів лікування від клініко-патоморфологічного ефекту ІХТ, доцільним є досягнення максимально можливого терапевтичного ефекту. У хворих з ІІІА ст. (N2) НДРЛ при прогресуванні захворювання та відсутності патоморфологічного ефекту від ІХТ, маючи на увазі їх низьку операбельність і виживаність, доцільною є відмова від оперативного втручання.

Надійшла: 15.03.2007

Прийнята: 17.05.2007

Sukhoversha O.A. The correlation between clinical and pathomorphological effects of induction chemotherapy and long-term results of multimodality treatment for IIIA st. NSCLC.

Summary. The aim of the study was the investigation of correlation between clinical and pathomorphological effects of induction chemotherapy (ICT) and long-term results of multimodality treatment for IIIA st. non-small cell lung cancer (NSCLC). According to analysis of qualitative and quantitative pathomorphological changes in tumors of 102 patients, the NSCLC is well-sensitive for platinum-based ICT: about half of neoplasms have effective therapeutic pathomorphosis (ThP) with better response rate in low-differentiation tumor and for squamous-cell cancer. Induction chemotherapy improves the results of treatment by means of increasing patients' operability and survival. If the ICT was effective the operability implied 83%, the stabilization of the process brought 72,1%, and the progress showed only 27,3%. The survival of patients with effective ICT was higher than overage group markers (median survival rate 35,2 month versus 26,2; 3-year survival - 31,0% and 25,8%). The main methods for ICT evaluation are clinical (first of all CT) and pathomorphological. Clinical estimation is the major prognostic characteristic for patients' operability; pathomorphological study verifies the ICT impact on the tumor and forecast survival rate. Taking into account the dependence of long-term survival from clinical and pathomorphological effects of ICT, it is appropriate to achieve the maximal therapeutic effect during induction treatment. Having progressive disease and absence pathomorphological ICT effect, lowest operability and survival rate, should reject the operation on patients with N2-status IIIA st. NSCLC.

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

Вступ

Рак легенів (РЛ) займає перше місце у світі по захворюваності та смертності серед злоякісних пухлин. Захворюваність на РЛ в Україні складає 46,2 на 100 000 населення (серед чолові-

ків - 84,8) і не має тенденції до зниження (Jemal A. et al., 2002; Alberg A., Samet J., 2003; Мон-Стайднер А., 2006). У більшості випадків реєструється недрібноклітинний рак легенів (НДРЛ) і ІІІ-ІV стадія захворювання. Незважаючи на впро-

вадження нових методів і технологій у діагностику та лікування, загальна 5-річна виживаність хворих на НДРЛ не перевищує 12% (Bunn P., 1999; Полоцкий Б.Е. и соавт., 2003; Bonomi Ph., 2005). Важливим компонентом комплексного і комбінованого лікування місцево-поширених форм НДРЛ залишається хіміотерапія (ХТ), проведення якої в індукційному режимі створює умови для переведення новоутворень у «резектабельний» стан, зменшення частоти рецидивування і метастазування пухлини і, таким чином, для продовження життя хворих. Впровадження нового покоління хіміопрепаратів (таксотер, гемцитабін, вінорельбін) підвищує ефективність даного методу лікування (Hensing Th. et al., 2000; Robinson L. et al., 2003; Суховерша О.А., 2005).

Об'єктивна оцінка ефективності індукційної хіміотерапії (ИХТ) має особливий клінічний сенс, насамперед, для планування і корекції наступних етапів лікування, визначення доцільності операції. Найважливішими елементами прогнозу та оцінки ефективності ИХТ є клінічні та морфологічні способи.

Метою нашого дослідження було вивчення корелятивних взаємовідносин між клінічним ефектом ИХТ, хіміотерапевтичним патоморфозом пухлин, безпосередніми і віддаленими результатами комплексного лікування хворих ІІА ст. НДРЛ.

Матеріали та методи

У Дніпропетровському міському онкоторакальному центрі на протязі 1995-2006 рр. проводилось комплексне лікування 152 хворих ІІА ст. НДРЛ, розподіленим на 2 групи. Клінічну групу склали 102 пацієнти (у 75 – плоскоклітинний рак (ПлР), у 27 – аденокарциноми (АК)), які отримували ИХТ за схемою ЕР. У контрольну групу ввійшли 50 хворих (32 – з ПлР, 18 – з АК), у яких не застосовувались методи індукційного лікування. Обидві групи були схожі за віковим складом (середній вік 57,2 та 55,4 років відповідно), загальним станом (статус ECOG 0-1) та супутньою патологією. Оперативні втручання з обов'язковою медіастінальною лімфодисекцією виконували

ли через 3 тижні після останнього курсу ИХТ. Профілактику післяопераційних тромбоемболічних ускладнень проводили гепарином з низькою молекулярною масою – еноксапарин натрій ("Клексан", виробництва "Sanofi-Aventis") по 40 мг на добу протягом 7-14 діб, розпочинаючи за 12 годин до операції. Усі хворі отримували ад'ювантну хіміо- або хіміопроменеву терапію.

Повне клініко-лабораторне, рентгенологічне (включно з КТ), ендоскопічне та сонографічне обстеження хворих проводилось до лікування та через 2 тижні після завершення ИХТ. Клінічний ефект ИХТ оцінювали за рекомендованою ВООЗ системою RESIST по КТ-динаміці суми максимальних діаметрів вогнищ, що можуть бути вимірними (більше 20 мм та чіткі границі), та за появою нових вогнищ. При цьому повна відповідь пухлини (ПВ) відповідала зникненню всіх вогнищ; часткова відповідь (ЧВ) – зменшенню суми їх діаметрів >30%; прогресування (ПР) – збільшенню суми діаметрів на >20%, або появі нового вогнища; стабілізація (СТ) – відсутності даних, що підтверджують ЧВ або ПР. Патоморфологічні дослідження операційного матеріалу проводили стандартними цитологічними і гістологічними методами. Оцінка лікувального патоморфозу пухлин (ЛПЗП) проводилась за схемою Лавникової Г.А. (1976). Отримані результати аналізувались з використанням статистичних методів. Дослідження не було рандомізованим, однак, усі етапи лікування були проведені у одному лікувальному закладі, одними спеціалістами, тому ми дозволили собі провести порівняльний аналіз результатів лікування у обох групах.

Результати та їх обговорення

У більшості хворих обох груп спостерігався ПлР (у контрольній – 32 пацієнти (64%), у клінічній – 75 (73,5%)) і метастатичне ураження МЛВ (N2-статус) (відповідно 88% і 63,7%) (табл.1). Новоутворення з високим та помірним диференціюванням (G1-2) переважали серед ПлР (відповідно 68,8% і 53,3%), пухлини з низьким диференціюванням (G3) були характерними для АК (77,8% і 66,7%).

Таблиця 1

Загальна характеристика пухлин контрольної і клінічної груп

	Контрольна група (n)			Клінічна група (n)		
	ПлР	АК	Всього	ПлР	АК	Всього
Хворих	32	18	50	75	27	102
T3N1	8	1	9	38	6	44
T1-3N2	24	17	41	37	21	58
G1-2	22	4	26	40	9	49
G3	10	14	24	35	18	53

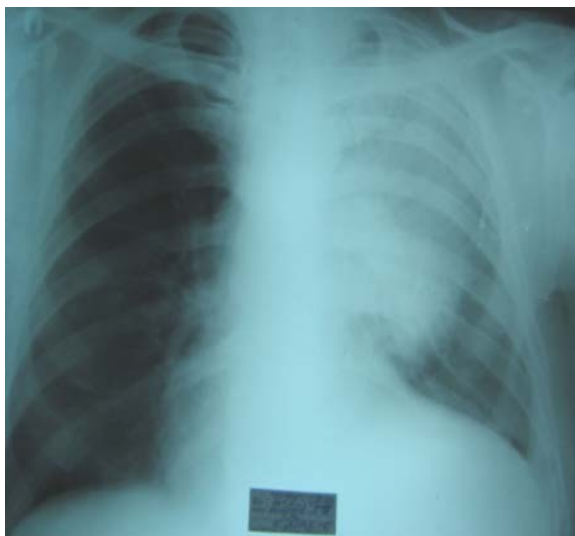
Клінічна оцінка ефекту ИХТ

Усі хворі клінічної групи задовільно перенесли курси ИХТ. По результатам контрольного КТ-обстеження об'єктивна відповідь (сума ПВ і ЧВ) на лікування складала 47,1%, з кращими результа-

тами для ПлР (рис.1-2). Повний клінічний ефект був відмічений лише у 1 випадку ПлР з G3. Стабілізація процесу після ИХТ спостерігалась у 42,1% випадків, а прогресія – у 10,8% (табл.2). Частіше прогресування захворювання на фоні

ІХТ спостерігалось серед АК (14,8% проти 9,3% у ПЛР). Краще реагували на індукційне лікування пухлини з G3: (рівень об'єктивної відповіді (ОВ) склав 54,7% проти 40,8% у G1-2). Також клініч-

ний ефект ІХТ залежав від N-статусу новоутворень: вищі показники ОВ реєструвались при відсутності метастатичного ураження МЛВ (відповідно 52,3% і 43,1%) (табл.3).



А



Б

Рис.1. Центральний рак лівої легені. Об'єктивний ефект ІХТ по рентгенологічній динаміці: А. До ІХТ; Б. Стан після ІХТ.



А



Б

Рис.2 Центральний рак лівої легені. Об'єктивний ефект ІХТ по КТ-динаміці: А. До ІХТ; Б. Стан після ІХТ.

Лікувальний патоморфоз пухлин у клінічній групі

При макроскопічній оцінці пухлина зменшувалась у розмірах, набувала більш чітких контурів та ущільнювалась; виявлялось її відмежування від неушкоджених тканин, значна присутність фіброзного компоненту (рис.3). Гістоархітектоніка новоутворення суттєво порушувалась: в центральних ділянках спостерігались широкі поля некрозу або гіалінозу стромы, розростання грануляційної та більш зрілої сполучної тканини,

серед яких локалізувались окремі групи потворних пухлинних клітин, часто зі значними дистрофічними змінами, утворювались гранульоми сторонніх тіл (рис.4). У периферичних відділах відбувались схожі зміни, однак із меншою присутністю дистрофії та некрозу, спостерігався значний поліморфізм та атипія онкоцитів, "апоптотичні тільця", дисконкомплексация пухлинної тканини (рис.5). У паренхімі виникала своєрідна „запальна реакція”, лімфоплазмочитарна інфільтрація, певні судинні зміни (повнокров'я, стаз крові, на-

бухання ендотелію, склероз судинних стінок) (рис.6).

Таблиця 2
Співвідношення клінічного та патоморфологічного ефекту від ІХТ у хворих клінічної групи

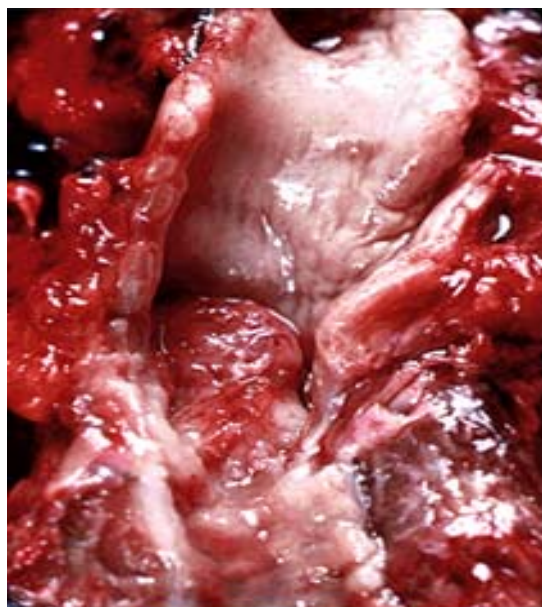
Клін. Еф.	НДРЛ (%)					Частка ЛПЗП 2-4 ст. (%)					
	ПлР	АК	G		Разом	ПлР			АК		
			1-2	3		N1	N2	Разом	N1	N2	Разом
ОВ	48,0	44,4	40,8	52,8	47,1	85,0	75,0	80,6	66,7	77,8	75,0
СТ	42,7	40,8	46,9	37,8	42,1	27,8	14,3	17,9	0	44,4	36,4
ПР	9,3	14,8	12,3	9,4	10,8	0	0	0	0	0	0

Таблиця 3
Порівняльна характеристика клінічного і патоморфологічного ефектів ІХТ

		Плоскоклітинний рак			Аденогенний рак			G1-2	G3	НДРЛ
		G1-2	G3	Разом	G1-2	G3	Разом			
ОВ %	N1	44,4	60,0	52,6	33,3	66,7	50,0	42,8	60,9	52,3
	N2	40,9	46,7	43,2	33,3	46,7	42,9	39,3	46,7	43,1
	Разом	42,5	54,3	48,0	33,3	50,0	44,4	40,8	52,8	47,1
ЛПЗП 2-4 %	N1	38,9	80,0	60,5	0	66,7	33,3	33,3	78,3	56,8
	N2	27,3	53,3	37,8	16,7	66,7	52,4	25,0	60,0	43,1
	Разом	32,5	68,6	49,3	11,1	66,7	48,1	28,6	67,9	49,0

Таблиця 4
Лікувальний патоморфоз пухлин у хворих клінічної групи

		ПлР (n)	АК (n)	G1-2	G3	НДРЛ
ЛПЗП	0	5	3	14,3%	1,9%	8 (7,8%)
	1	33	11	57,1%	30,2%	44 (43,1%)
	2	31	10	26,5%	52,8%	41 (40,2%)
	3	5	3	2,0%	13,2%	8 (7,8%)
	4	1	0	0	1,9%	1 (1%)
	2-4	49,3%	48,1%	28,5%	67,9%	49%
N1	2-4	60,5%	33,3%	33,3%	78,3%	56,8%
N2	2-4	37,8%	52,4%	25,0%	60,0%	43,1%



А

Б

Рис.3. Центральний рак правої легені. Макроскопічна картина пухлини. А. Прогресування на фоні ІХТ. Б. Об'єктивний ефект від ІХТ.

Таблиця 5

Операбельність і виживаність хворих контрольної і клінічної груп

			Клінічна група					Контрольна група				
			ПлР	АК	G1-2	G3	Разом	ПлР	АК	G1-2	G3	Разом
Операбельність (%)	Загальна		77,3	59,3	75,5	69,8	72,6	59,4	50,0	65,4	45,8	56,0
	при N	N1	97,4	83,3	95,2	95,7	95,5	62,5	100	80,0	50,0	66,7
		N2	56,8	52,4	60,7	50,0	55,2	58,3	47,1	61,9	40,9	53,7
	Клін. ефект	ОВ	91,7	58,3	85,0	82,1	83,3					
		СТ	75,0	63,6	73,9	70,0	72,1					
		ПР	14,3	50,0	50,0	0	27,3					
	ЛПЗП	2-4	91,9	46,1	92,9	75,0	80,0					
		0-1	63,2	71,4	68,6	58,8	65,4					
МВ(міс.)	N1		38,1	33,7	34,7	41,7	37,7	14,8	15,0			14,8
	N2		30,7	23,1	26,4	29,3	28,1	24,4	11,8			19,1
	Разом		35,4	25,5	31,6	35,1	33,4	21,4	12,1	19,4	17,2	18,1
3-річ. %	N1		32,4	33,3	35	29,4	32,4	0	0			0
	N2		30,4	9,1	12,5	33,3	23,5	27,3	12,5			21,1
	Разом		31,8	14,3	25,0	31,4	28,2	15,8	11,1	11,8	18,2	14,3

Таблиця 6

Виживаність радикально оперованих хворих клінічної групи в залежності від клінічного і патоморфологічного ефекту

			Клінічна група				
			ПлР	АК	G1-2	G3	Разом
МВ (міс.)	Клінічний ефект	ОВ	36,5	17,1	34,1	32,9	33,4
		СТ	32,6	26,7	28,1	35,3	31,1
		ПР	25,0	22,0	25,0	22,0	23,5
	ЛПЗП	2-4	37,7	28,9	41,9	32,8	35,2
		0-1	29,1	22,3	25,0	32,2	26,3
	Разом		35,4	25,5	31,6	35,1	33,4
3-річ. виж (%)	Клінічний ефект	ОВ	35,5	16,7	26,7	36,4	32,4
		СТ	36,8	14,3	33,3	27,3	30,7
		ПР	0	0	0	0	0
	ЛПЗП	2-4	32,0	25,0	36,4	27,8	31,0
		0-1	31,6	11,1	21,7	37,5	25,8
	Разом		31,8	14,3	25,0	31,4	28,2

Патоморфологічні зміни під впливом ІХТ спостерігались на всіх рівнях структурної організації новоутворень, однак їх характер і ступінь були різними.

Розвиток ЛПЗП 0 ст. відмічено у 8 випадках (7,8%), 1 ст. – у 44 (43,1%), 2 ст. – у 41 (40,2%), 3 ст. – у 6 (5,9%), 4 ст. – у 1 (1%) (табл.4). Реакція пухлин на ІХТ була однотипною, незалежно від гістологічного типу: ЛПЗП 2-3 ст. (який свідчить

про достатню ефективність лікування) був зареєстрований приблизно у половини пацієнтів з ПлР і АК.

Очевидною була залежність ЛПЗП від диференціювання пухлин. Найвищий ефект ІХТ був у G3-пухлин (як ПлР, так і АК), при цьому ЛПЗП 2-3 ст. складав 67,9%, що значно більше, ніж у новоутворень з G1-2 (28,5%). Серед останніх пошкодження були переважно 1 ст. (57,1%), а у

14,3% випадків пухлини практично залишались неушкодженими. Вивчення ЛПЗП у залежності від N2-статусу пухлин показало, що у випадку відсутності метастазів у МЛВ краще на ІХТ реа-

гують ПЛР (відсоток пошкоджень 2-4 ст. – 60,5% проти 33,3% у АК), а при наявності N2, навпаки, вища ефективність лікування була у АК (52,4% проти 37,8%).

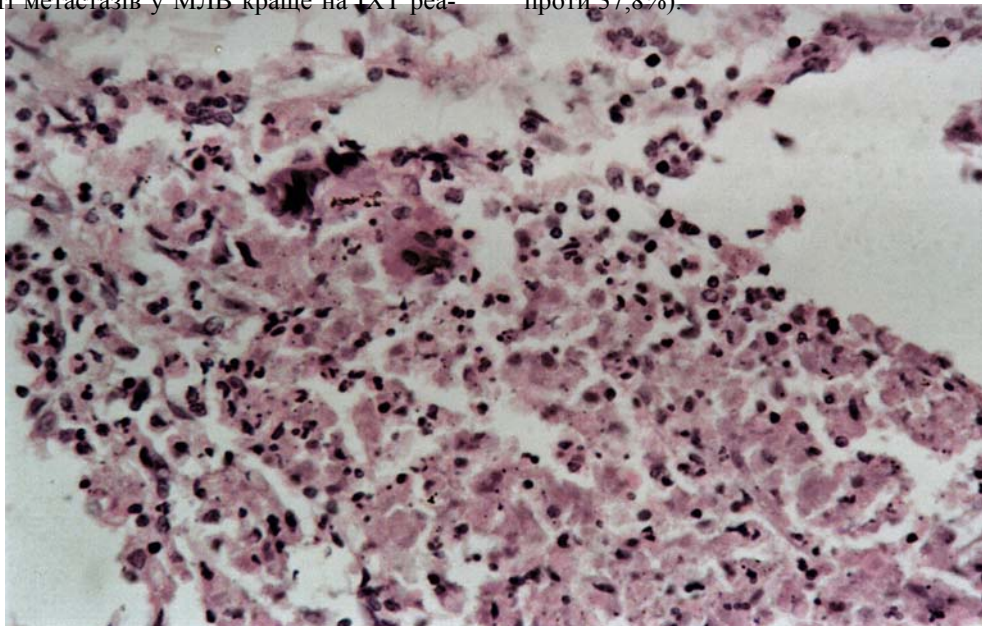


Рис. 4. Плоскоклітинний рак легені, центральна частина: гранулематозна реакція з наявністю гігантських клітин сторонніх тіл у зоні пухлини, що гине. Забарвлення гематоксіном і еозином. x200.

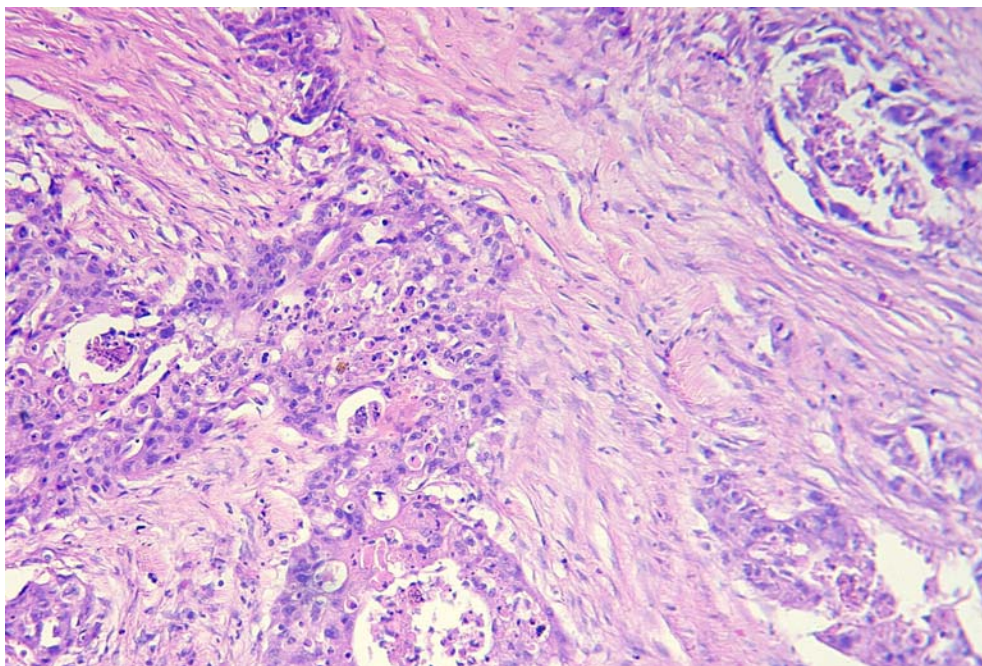


Рис. 5. Периферія пухлини: вогнищева дисконкомплексція паренхіми, зони проліферації, вогнища некрозів, склероз, помірна лімфоплазмочитарна інфільтрація. Забарвлення гематоксіном і еозином. x100.

Кореляція клінічного та патоморфологічного ефекту ІХТ

Для оцінки достовірності і прогностичної значимості клінічної і патоморфологічної оцінки ефекту ІХТ нами проведений аналіз співвідношення між ними, який вказав на певні розбіжності (табл.2). Так, серед хворих з клінічно визначе-

ною ОВ на ІХТ лише в 75% АК і 80,6% ПЛР реструвались адекватно високі ступені ЛПЗП (2-4). Іншими словами, приблизно у кожного четвертого-п'ятого пацієнта клінічний ефект не підтверджувався патоморфологічно. І навпаки, у відсутність клінічного ефекту, при стабілізації процесу, в 17,9% ПЛР і у 36,4% АК виявлена 2 ст.

ЛПЗП, причому більший ефект для ПЛР був при N1-статусі (27,8%), а для АК – у випадку N2 (44,4%). Лише при наявності клінічних ознак прогресування захворювання після ІХТ у всіх випадках також були відсутніми суттєві патоморфологічні зміни в пухлинах. Особливо помітна різниця між клінічною та патоморфологічною оцінкою ефекту ІХТ серед пухлин різного дифе-

ренціювання. Для новоутворень з G1-2 клінічний ефект перевищує патоморфологічний (відсоток ОВ склав 40,8%, а частка ЛПЗП 2-3 ст. - 28,5%) (табл. 3). Для низькодиференційованих раків, навпаки, рівень ефективності проведеного лікування (по даним ЛПЗП) вищий у порівнянні з клінічним (67,9% і 54,7%).

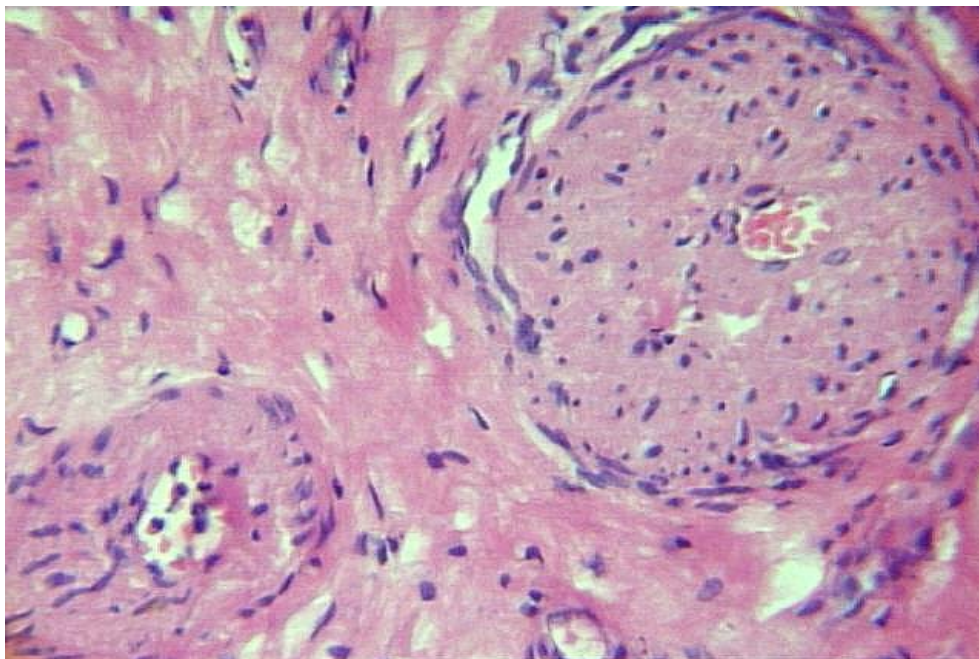


Рис.6. Периферія пухлини: повнокров'я судин, склероз та гіаліноз їх стінок. Забарвлення гематоксіном і еозином. x200.

Цікавим уявляється порівняння прогностичної цінності клінічного і патоморфологічного ефектів у відношенні до операбельності та виживаності хворих.

Операбельність хворих у контрольній та клінічній групі

Операбельність у клінічній групі була достовірно вищою, ніж у контрольній (72,6% і 56%). В обох групах краща резектабельність була для ПЛР (у клінічній – 77,3%, у контрольній – 59,4%) і для пухлин з високим і помірним диференціюванням (відповідно 75,5% і 65,4%) (табл.5).

Резектабельність також залежала від N-статусу пухлин. У контрольній групі вищі показники були для випадків з відсутністю метастатичного ураження МЛВ (66,7% при N1 і 53,7% при N2) і різниця була обумовлена за рахунок пухлин з G1-2 (відповідно 80,0% і 61,9%). Найнижча резектабельність спостерігалась серед АК з G3 (40,9%). У клінічній групі операбельність хворих з N1-статусом була високою (95-97%) і не залежала від диференціювання пухлин. Для новоутворень з N2 вона складала 55,2%, з гіршим рівнем для пухлин з G3 (50,0%). Основною причиною нерезектабельності АК були генералізація процесу та масивне межистінне метастазування,

для ПЛР – місцева розповсюдженість первинної пухлини.

Очевидно, що позитивні зміни операбельності пацієнтів у клінічній групі зумовлені ефективністю проведеної ІХТ. Свідченням цього є залежність резектабельності пухлин від ступені досягнутого клінічного або патоморфологічного ефекту ІХТ. Так, у випадку клінічно ефективної ІХТ (з ознаками ОВ) радикально були оперовані 83% хворих, при стабілізації процесу – 72,1%, а при прогресуванні – лише 27,3%. Аналогічним чином резектабельність пухлин залежала від ступеня їх терапевтичного пошкодження: 80,0% - при 2-4 ст. і 65,4% при 0-1 ст. Підвищення резектабельності відбулось насамперед за рахунок високої ефективності ІХТ у відношенні до ПЛР. Рівень резектабельності ПЛР при ефективній ІХТ зростав з 77,3% до 91,9%, у той же час, операбельність хворих з АК залишалась на рівні загального показника для групи (58,3% і 59,3%) і не набагато перевищувала параметри контрольної (50,0%). Це є дотичним свідченням особливостей пухлинного процесу у цьому гістотипі з прихованим і важким для клінічної оцінки раннім метастазуванням і межистінним компонентом. З іншої сторони – демонструє невисоку чутливість АК до ІХТ, ймовірно, за рахунок наявності механізмів хіміорезистентності.

Поряд з цим, не відмічено різниці у реагуванні на ІХТ пухлин з різним диференціюванням – резектабельність не змінювалась при стабілізації процесу, а при наявності клінічного і патоморфологічного ефекту підвищувалась на 12-23%. Окремо слід підкреслити вкрай низьку операбельність (27,3%) для пацієнтів, у яких спостерігалось прогресування захворювання на фоні лікування, що може бути суттєвим аргументом при плануванні лікувальної тактики після ІХТ.

Виживаність радикально оперованих хворих контрольної і клінічної груп

У контрольній групі медіана виживаності (МВ) радикально оперованих хворих склала 19,5 міс., 3-х річна виживаність (ДВ) - 14,3%. Кращі показники виживаності були у хворих з ПлР (МВ - 21,4 міс., ДВ - 15,8%, у пацієнтів з АК – відповідно 12,1 міс. і 11,1%) та з пухлинами G1-2 (МВ - 19,4 міс. проти 17,2 міс. для G3).

У клінічній групі показники у всіх випадках були достовірно вищими: загальна МВ склала 33,4 міс, ДВ - 28,2%, відповідно для ПлР 35,4 міс. і 31,8%, для АК – 25,5 міс. і 14,3%. Краща виживаність хворих з низькодиференційованими пухлинами (35,1 міс. проти 31,6 міс. у випадку G1-2) ймовірно зумовлена їх більшою чутливістю до ІХТ (табл. 5). Важливим є також той факт, що серед хворих контрольної групи лише 2 з 28 радикально оперованих (7,1%) продовжують перебувати під наглядом без ознак рецидиву і пролонгації процесу, у той час, як у клінічній – 26 з 74 (35,1%).

З метою порівняння прогностичної цінності клінічних та патоморфологічних методів вивчення впливу індукційного лікування досліджено виживаність пацієнтів у залежності від зареєстрованого ефекту ІХТ.

У єдиному випадку ПВ від ІХТ, який був підтверджений і ЛПЗП, хворий живе 68 міс. без ознак рецидиву і пролонгації процесу. При наявності клінічної ОВ на ІХТ показники МВ і ДВ для ПлР і у цілому для НДРЛ відповідають загальним показникам радикально оперованих хворих (табл.6). Поряд з цим, МВ для АК була достовірно меншою (17,1 міс. проти 25,5 міс.). При прогресуванні захворювання показники МВ і ДВ в цілому, а також серед ПлР і АК були суттєво нижчими середніх. У випадку стабілізації процесу на фоні ІХТ показники МВ і ДВ практично не відрізнялись від параметрів групи з ОВ, що є свідченням невисокої достовірності клінічних методів у встановленні реальної розповсюдженості пухлин (насамперед АК і новоутворень з N2), а відтак і низької прогностичної цінності в цілому для перебігу процесу і виживаності пацієнтів.

Натомість, відмічена достатня кореляція між виживаністю хворих і ступінню лікувального патоморфозу. Виживаність хворих з патоморфологічним ефектом 2-4 ст. була достовірно вищою за середні показники групи, особливо - МВ у випадку пухлин з G1-2 (41,9 міс. проти 31,6 міс.) і

ДВ при АК (25,0% проти 14,3%, $p < 0,05$). При відсутності лікувального впливу ІХТ по ЛПЗП показники МВ і ДВ були нижчими від середніх по групі (відповідно 26,3 міс. проти 33,4 міс. для МВ і 25,8% і 28,2% для ДВ, $p < 0,05$). Виживаність пацієнтів, незалежно від способу оцінки, не мала кореляції з диференціюванням пухлин.

Таким чином, аналіз отриманих результатів показав, що НДРЛ помірно чутливий до ХТ: близько половини пухлин ефективно реагують на неї. Краща відповідь на ІХТ спостерігається серед пухлин з низьким диференціюванням і у разі ПлР. Індукційна ХТ поліпшує результати комплексного лікування IIIA ст. НДРЛ як за рахунок підвищення операбельності, так і виживаності хворих. Основними методами контролю за ефективністю ІХТ є клінічний та патоморфологічний, які взаємодоповнюють один одного. З нашої точки зору, за рахунок точного прогнозування і чіткої градації більшого числа варіантів, клінічна оцінка ефективності ІХТ має бути основною прогностичною характеристикою для операбельності пацієнтів. У свою чергу, патоморфологічна оцінка уявляється більш точною для прогнозування резектабельності пухлин в залежності від їх диференціювання, достовірно визначає вплив ІХТ на пухлину і має високу прогностичну цінність щодо виживаності пацієнтів. Враховуючи залежність віддалених результатів лікування від клініко-патоморфологічного ефекту ІХТ, доцільним є досягнення максимально можливого терапевтичного ефекту у хворих. При стабілізації процесу по клінічним даним, враховуючи виявлену невідповідність клінічного і патоморфологічного ефектів, а також високу операбельність і виживаність пацієнтів, доцільним є розширення показань до оперативного лікування, особливо у випадку відсутності метастатичного ураження МЛВ.

У хворих з IIIA ст. (N2) НДРЛ при прогресуванні захворювання та відсутності патоморфологічного ефекту від ІХТ, маючи на увазі низьку операбельність і виживаність хворих (зрівняні з показниками хворих, які отримували тільки хіміо-, або хіміопроменеве лікування), доцільною є відмова від оперативного втручання.

Висновки

1. Індукційна хіміотерапія поліпшує безпосередні та віддалені результати комплексного лікування IIIA ст. НДРЛ.

2. Оцінка ефективності ІХТ має бути комплексною, із застосуванням клінічних і патоморфологічних методів.

3. Клінічні методи оцінки дозволяють достовірно прогнозувати резектабельність пухлин, насамперед, для ПлР і у випадку відсутності метастатичного ураження МЛВ.

4. Патоморфологічна оцінка більш точно визначає вплив ІХТ на пухлину і має більшу прогностичну цінність щодо перебігу пухлинного процесу та виживаності пацієнтів.

5. Виявлена залежність віддалених резуль-

результатів лікування від ступеня клініко-патоморфологічного ефекту є основою для рекомендації досягнення максимально можливого хіміотерапевтичного ефекту у хворих.

6. Достовірність і прогностична цінність клініко-патоморфологічної оцінки ІХТ є невисокою для АК і пухлин з низьким диференціюванням, що обумовлено особливостями їх канцерогенезу, наявністю складного для оцінки межистінного компоненту і прихованої ранньої генералізації. Перспективним уявляється застосування в цій групі у якості факторів прогнозу молекулярно-генетичних параметрів пухлин.

7. Враховуючи низьку операбельність та виживаності хворих з N2-статусом і ознаками прогресування процесу на фоні ІХТ, у випадку відсутності патоморфологічного ефекту, уявляється доцільним відмова у цих випадках від оперативного етапу лікування.

Перспективи подальших розробок

Подальші дослідження мають за мету впровадження у клінічну практику результатів клініко-патоморфологічної оцінки ефективності ІХТ, індивідуалізації комплексного лікування хворих НДРЛ.

Літературні джерела

Мон-Стайднер А. Рак легких: современные подходы к диагностике и комплексной терапии. Диагностика и определение стадии // Онкологическое обозрение.- 2006.- Т.1, №1.- С.5-7.

Современные взгляды на хирургическое лечение больных немелкоклеточным раком лёгкого III стадии / Полоцкий Б.Е., Давыдов М.И., Стилиди И.С. и др. // Вест. РОНЦ РАМН.- 2003.- №1.- С.37-44.

Суховерша О.А. Десятирічний досвід комплексного лікування хворих на недрібноклітинний рак легені IIIA стадії // Онкологія.- 2005.- Т.4, №7.- С.290-294.

Alberg A., Samet J. Epidemiology of Lung Cancer // Chest.- 2003.- №123.- P.21S-49S.

Bonomi Ph. Current Strategies in the Manage-

ment of Lung Cancer // Oncology.- 2005.- №19.- P.1667-1668.

Bunn P. To treat or not to treat non-small cell lung cancer patients? Current perspectives // Oncology.- 1999.- №13.- P.9-15.

Cancer statistics, 2002 / Jemal A., Thomas A., Murray T. et al. // CA Cancer J. Clin.- 2002.- №52.- P.23-47.

Hensing Th., Detterbeck F., Socinski M. The role of induction therapy in the management of respectable Non-Small Cell Lung Cancer // Cancer Control J.- 2000.- Vol.7, №1.- P.1-14.

Robinson L., Wagner H., Ruckdeschel J. Treatment: Stage IIIA Non-small Cell Lung Cancer // Chest.- 2003.- Vol.123, №1.- P.202S-220S.

Суховерша А.А. Корреляция клинико-патоморфологического эффекта индукционной химиотерапии и отдаленных результатов комплексного лечения IIIA стадии немелкоклеточного рака легкого

Резюме. Целью исследования было изучение коррелятивных взаимоотношений между клиническим эффектом индукционной химиотерапии (ИХТ) на основе препаратов платины, лечебным патоморфозом опухолей (ЛПЗО), непосредственными и отдаленными результатами лечения больных IIIA ст. немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). Анализ результатов лечения 102 больных показал, что НМРЛ умеренно чувствителен к ИХТ: приблизительно половина опухолей эффективно реагирует на нее. Лучший ответ на ИХТ наблюдается среди низкодифференцированных новообразований и в случае плоскоклеточного рака. Индукционная ХТ улучшает результаты лечения за счет повышения операбельности и выживаемости больных. В случае эффективной ИХТ операбельность составила 83%, при стабилизации процесса – 72,1%, а при его прогрессировании – 27,3%. Выживаемость больных с эффективной ИХТ также была достоверно лучшей в сравнении со средними показателями по группе (медиана выживаемости 35,2 мес. против 26,2 мес., 3-летняя выживаемость соответственно 31,0% и 25,8%). Основными методами оценки ИХТ являются клинический и патоморфологический, которые дополняют друг друга. Клиническая оценка является основной прогностической характеристикой для операбельности пациентов, патоморфологическая достоверно определяет влияние ИХТ на опухоль и прогнозирует выживаемость больных. Учитывая зависимость отдаленных результатов лечения от клинико-патоморфологического эффекта ИХТ целесообразно достижение максимально возможного ЛПЗО. У больных с N2-статусом НМРЛ при прогрессировании заболевания и отсутствии патоморфологического эффекта от ИХТ, имея в виду их низкую операбельность и выживаемость, целесообразным является отказ от операции.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, терапевтический патоморфоз, индукционная терапия