

### ПЕРСПЕКТИВЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННЫХ ФОРМ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

<sup>1</sup>Кафедра онкологии Карагандинского государственного медицинского университета,

<sup>2</sup>Карагандинский областной онкологический диспансер

В работе проанализированы результаты комбинированного лечения 619 больных распространенной формой немелкоклеточного рака легкого. Изучены непосредственные и отдаленные результаты комбинированного лечения. Так, результаты лечения оказались наиболее эффективны среди пациентов после неоадьювантной полихимиотерапии с последующей операцией. Анализ показал, что более перспективным методом лечения является неоадьювантная полихимиотерапия с последующей операцией, чем неоадьювантная лучевая терапия. Пятилетняя выживаемость при первом способе комбинированного лечения достоверно ( $p < 0,05$ ) выше ( $68,4 \pm 6,6\%$ ), чем после второго ( $20 \pm 4,9\%$ ).

*Ключевые слова:* рак легкого, лекарственный патоморфоз, комбинированное лечение, полихимиотерапия, лучевая терапия, оценка качества жизни

Лечение местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) в настоящее время остается проблемой. Улучшение результатов лечения у этой категории больных за счет увеличения объема хирургического вмешательства является малоуспешным решением проблемы. В связи с этим активно развиваются методы комбинированной терапии, включающие в себя сочетание радикальной операции с лучевой или лекарственной противоопухолевой терапией.

По данным авторов [1, 2, 3], отмечено улучшение показателей выживаемости и удлинения сроков безрецидивного периода в группе пациентов, получавших неоадьювантную химиотерапию по схеме паклитаксел/карбоплатин с последующей операцией и интраоперационной радиотерапией в дозе 15 Грей. Безрецидивный период составил 27 мес. среди пациентов с радиосенсибилизацией цисплатином, без него – всего 17,1 мес. [2]. Пятилетняя выживаемость колебалась от 13 до 28% [1, 3]. Авторы подтверждают непосредственный клинический эффект и морфологические изменения в опухоли после лечения. Однако [4, 5] следует отметить, что у более половины больных после комбинированного лечения констатируют прогрессирование опухолевого процесса, преимущественно за счет отдаленных метастазов.

Таким образом, на основании данных литературы до сих пор не определены стандарты для больных с комбинированным лечением при немелкоклеточном раке легкого III A-B стадии. Необходим дальнейший поиск эффективных вариантов комбинированного лечения этого контингента больных.

**Цель работы** – оценить эффективность комбинированного лечения больных немелкоклеточным раком легкого при III A-B стадии заболевания.

#### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проанализированы результаты комбинированного лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого, находившихся на лечении в торакальном отделении Карагандинского Областного онкологического диспансера в 2007-2012 гг. Всем больным с целью верификации диагноза была проведена лучевая диагностика (рентгенография, компьютерная томография (КТ), ультразвуковая томография), а также фибробронхоскопия (ФБС) для цитогистологической верификации. Среди пациентов преобладали мужчины – 500 ( $72,5 \pm 1,9\%$ ), женщин было 119 ( $27,5 \pm 4,1\%$ ), соотношение мужчин и женщин составило 4,2:1.

Больные до 60 лет составили 290 ( $58 \pm 2,8\%$ ) пациентов, старше 60 лет – 210 ( $42 \pm 3,4\%$ ). Средний возраст больных был 56,5 г. Самый молодой пациент был в возрасте 27 лет, самый пожилой – 84 г. Из 619 пациентов у 584 ( $94,3 \pm 0,9\%$ ) была немелкоклеточная форма рака, у 35 ( $5,7 \pm 3,9\%$ ) – мелкоклеточная карцинома. По локализации опухоли распределились следующим образом: левое легкое – 356 ( $57,5 \pm 2,6\%$ ), правое – 263 ( $42,5 \pm 3\%$ ), в левом легком преимущественное поражение верхнедолевого бронха – 218 ( $61,2 \pm 3,3\%$ ), нижнедолевого бронха – 108 ( $30,3 \pm 4,4\%$ ), главного бронха – 30 ( $8,4 \pm 5,1\%$ ). В правом легком чаще поражался нижнедолевой бронх – 148 ( $56,2 \pm 4,1\%$ ), затем верхнедолевой бронх – 85 ( $32,3 \pm 5,1\%$ ), главный бронх – 21 ( $7,9 \pm 1,6\%$ ), в среднедолевом бронхе – опу-

холь локализовалась в 9 (3,4±1,1%) случаях. Кроме того, у 19 (7,2±16%) пациентов выявлен метакхронный опухолевый процесс, т.е. диагностирована вторая локализация рака: в шейке матки – 5 (26,3±2,7%), в молочной железе – 2 (10,5±7,2%), в коже лица – 3 (15,8±8,6%), в почке – 2 (10,5±7,2%), в предстательной железе – 2 (10,5±7,2%), в сигмовидной кишке – 2 (10,5±7,2%), в гортани – 1 (5,3±5,2%), в мочевом пузыре – 1 (5,3±5,2%), в щитовидной железе – 1 (5,3±5,2%).

Сопутствующая патология верифицирована у 495 (79,9±2,9%) пациентов, из них: ишемическая болезнь сердца, аортокардиосклероз – у 285 (57,6±0,7%), артериальная гипертензия – у 96 (19,4±4%), хронический обструктивный бронхит – у 88 (17,8±1,7%), сахарный диабет – у 26 (5,3±1%). Согласно отечественной классификации стадийности III A-B стадии рака легкого были выявлены у 619 больных, из них с метастазами в регионарные зоны – у 324 (52,4±2,7%). Бронхопульмональные метастатические лимфоузлы обнаружены у 284 (87,6±1,8%) больных, у 40 (12,4±2,3%) – в медиастинальные лимфоузлы. Учитывая распространенность процесса, наличие конкури-

рующей сопутствующей патологии и гистологическую форму, больным были проведены различные виды комбинированного лечения: I группа – радиотерапия+радиосенсибилизация препаратом «Арглабин» (патент РК №10913 от 07.01.04 г.), Адекенов С.М. «Способ получения гидрохлорида 1 (10)» – 41 (6,6±3,8%), пациентам, у которых были противопоказания к хирургическому вмешательству из-за выраженной сопутствующей патологии и при наличии мелкоклеточного рака; II группа – неоадьювантная лучевая терапия+операция – 401 (64,8±2,4%) больному; III группа – неоадьювантная химиотерапия+операция – 177 (28,67±3,4%) пациентам.

Радиосенсибилизацию проводили препаратом «Арглабин», который вводился за 15 мин до облучения в дозе 40 мг/кг. Неоадьювантную химиотерапию проводили по схеме: гемцитабин 1000 мг/м<sup>2</sup>+цисплатин 100 мг/м<sup>2</sup> внутривенно, 3 курса до операции с перерывами между курсами 3 нед. После последнего курса химиотерапии больному проводилось контрольное обследование: КТ и ФБС с биопсией для оценки эффективности лечения и лекарственного патоморфоза, а также ультра-

Таблица 1 – Характер послеоперационных осложнений и летальность в зависимости от объема операции

Объем операции	Всего оперировано		Осложнения						Летальность	
			Кровотечение		Бронхиальный свищ		Пневмония			
	абс.	%	абс.	%±m	абс.	%±m	абс.	%±m	абс.	%±m
Радикальные: лоб-, билобэктмии	165	28,5±1,5	-	-	1	0,6±0,6	3	1,8±1,0	1	0,6±0,6
Пульмонэктомии	12	2,1±0,5	1	8,3±8,3	-	-	1	8,3±8,3	1	8,3±8,3
Паллиативные атипические резекции легкого опухоль с распадом)	6	1,0±0,4	-	-	-	-	-	-	-	-
Эксплоративные	395	68,3±2,3	-	-	-	-	-	-	1	0,3±0,3
Всего	578		1	0,2±0,2	1	0,2±0,2	4	0,7±0,3	8	0,5±0,3

Таблица 2 – Отдаленные результаты комбинированного лечения III A-B стадии НМРЛ

Всего	Продолжительность жизни в годах					
	1	2	3	4	5	6
183*	78	69	49	30	19*	12
	42,6±5,5	37,7±5,8	26,8±3,2	30,6±8,4	19,4±9,3	12,2±9,8

\*в стат. анализ были включены только те больные, которым исполнилось 5 лет после лечения

звуковое обследование органов брюшной полости.

Операбельность составила 578 (93,4±8,9%) в отношении 619 пролеченных больных. Резектабельность не превысила 28,6%+1,8% леченных больных (177 из 619) и 30,6+1,9% в отношении подвергнутых операции (177 из 578;  $p > 0,05$ ). Эксплоративные и паллиативные операции были выполнены у 401 (64,7±2,4%) пациента, т.е. паллиативные резекции легкого были проведены при наличии распада опухолей у 6 (1±0,4%). Необходимо отметить, несмотря на столь тяжелый контингент пациентов, среди которых преобладали лица старше 60 лет (42%) и имели конкурирующую сопутствующую патологию почти 80% пациентов, резектабельность составила 31%.

На 578 операций (табл. 1) отмечено 6 осложнений (1±0,4%), 2 (0,5±0,2%) из которых закончились летальным исходом, один больной умер после эксплоративной операции от дальнейшего прогрессирования опухолевого процесса.

Основной причиной смерти после радикальных операций в обоих случаях явился бронхиальный свищ культи бронха и кровотечение, что составило 0,6±0,5%, одно осложнение на 177 радикальных операций.

**РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ**

Эффективность лечения оценивается по отдаленным результатам в срок от 1 г. до 5 лет. Результаты лечения больных с радиосен-

сибилизацией препаратом «Арглабин» оказались крайне неутешительными, так как у 29 (70,7±7,1%) из 41 пролеченного пациента наступили прогрессирование процесса и распад опухолей, появились признаки кровотечения. Поэтому дальнейшее лечение было нецелесообразным и было прекращено. Из 41 пациента один год прожили всего (43,9±7,7%) 18 человек, остальные (56,1±10,5%) 23 погибли до года.

Изучены отдаленные результаты после оперативного лечения (табл. 2) 183 больных, из которых 177 (96,7±1,3%) радикально леченных и 6 (3,3±1,4%) после паллиативных резекций.

Анализ отдаленных результатов показал, что 31% больных со II A-B стадией независимо от способа лечения имеют шанс прожить 4 года, и только 19,4±9,3% живут 5 лет, более 5 лет могут прожить не более 12,2±9,8% оперированных. Наибольший процент 5-летней выживаемости (всего прослежено 49 больных, которым исполнилось 5 лет после радикального лечения) отмечен среди больных без регионарного метастазирования – 60±7% (6 из 10 пациентов), при наличии метастазов – 33,3±6,7% (13 из 39 пациентов;  $p > 0,05$ ).

Анализ эффективности комбинированного лечения при распространенных формах НМРЛ показал, что 5-летняя выживаемость достоверно ( $p > 0,05$ ) выше среди больных, получивших неоадьювантную химиотерапию с последующей операцией (68,7±6,6%), чем

Таблица 3 – 5-летняя выживаемость операции в зависимости от способа лечения при распространенном НМРЛ

Способ комбинированного лечения	Всего пролечено	Всего пролеченных больных, которым исполнилось 5 лет	5-летний срок наблюдения
Неоадьювантная ПХТ*+операция	177	19	$\frac{13}{68,4 \pm 6,6}$
Неоадьювантная лучевая терапия+операция	401	30	$\frac{6}{20 \pm 4,9}$
Всего	578	49	$p < 0,05$

Таблица 4 – Частота лекарственного и лучевого патоморфоза при комбинированном лечении НМРЛ

Способ комбинированного лечения	Всего радикального лечения	Степень патоморфоза			
		I	II	III	IV
ПХТ+ операция	96	96/100	92/95,8±2,0	61/63,5±6,2	39/40,6±7,8
Лучевая терапия + операция	81	72/88,8±3,7	69/85,2±4,2	27/33,3±9,2	3/3,7±2,1
		p<0,05	p>0,05	p>0,05	p<0,05

после неоадьювантной лучевой терапии (20±4,9%) (табл. 3). Эти данные подтверждаются данными лекарственного и лучевого патоморфоза (табл. 4).

Лекарственный патоморфоз III-IV степени достоверен (p<0,05), чаще наблюдался у пациентов, получивших неоадьювантную ПХТ с последующей радикальной операцией с лимфодиссекцией, чем среди пациентов после неоадьювантной лучевой терапии. Полученные данные доказывают, что при НМРЛ более перспективным методом является неоадьювантная химиотерапия, при которой удается значительно снизить метастатическую агрессию на организм пациента и добиться вполне удовлетворительных стойких результатов.

В отдаленные сроки были отмечены всего лишь 7 (3,9±1,2%) случаев рецидива рака в культе бронха, и все они были после неоадьювантной лучевой терапии с операцией. Прогрессирование опухолевого процесса, которое неизбежно наступает у больных с распространенной формой НМРЛ независимо от способа лечения, отмечено у 329 пациентов из 619 подвергнутых лечению, т.е. более половины больных умирает в первые 2,5 г. после лечения. Медиана продолжительности жизни среди пациентов после лучевой терапии и неоадьювантной химиотерапии составила соответственно 36 из 48 месяцев. Таким образом, комбинированное лечение больных связано с биологической активностью опухолей и метастазированием. Большинство пациентов при III А-В стадии уже к началу лечения имеют микрометастазы, которые оказываются малочувствительными к используемым лекарственным препаратам. Поэтому необходимо изыскать новые схемы лечения и группы противоопухолевых препаратов.

### ВЫВОДЫ

1. Приоритетным способом лечения распространенных форм немелкоклеточного рака легкого является неоадьювантная химиотерапия с последующей операцией. Пятилетняя выживаемость при этом способе лечения до-

стигает 68,4±6,6%, лекарственный патоморфоз III-IV степени составляет соответственно 63,5±6,2% и 40,6±7,8%. При неоадьювантной лучевой терапии продолжительность жизни достоверно (p>0,05) ниже и не превышает 20±4,9%, а лучевой патоморфоз III-IV степени – не более 33,3±5,2% и 3,7±2,1%.

2. Полученные данные позволяют констатировать, что лучевая терапия при III А-В стадии НМРЛ должна применяться ограниченно и только в альтернативных случаях, когда имеются тяжелые конкурирующие сопутствующие заболевания.

### ЛИТЕРАТУРА

- 1 Артемова Н. А. Стадия эпидермоидного рака легкого и степень регрессии опухолей после лучевой терапии как фактор прогноза выживаемости /Н. А. Артемова, И. И. Минайло //Матер. 7 междунар. съезд онкологов и радиологов стран СНГ. – Астана, 2012. – С. 215.
- 2 Добродеев А. Ю. Комбинированное лечение рака легкого с интраоперационной лучевой терапией (ИОЛТ) /А. Ю. Добродеев, А. А. Завялов, С. А. Бузинов //Матер. 7 междунар. съезд онкологов и радиологов стран СНГ. – Астана, 2012. – С. 220.
- 3 Миллер С. Б. Неоадьювантная химиотерапия у больных немелкоклеточным раком легкого /С. Б. Миллер, С. А. Тузиков, В. Е. Гольдберг //Матер. 7 междунар. съезд онкологов и радиологов стран СНГ. – Астана, 2012. – С. 228.
- 4 Machtay D. M. Risk of Death From Inter-current Disease Is Not Excessively Increased by Modern Postoperative Radiotherapy for High – Risc Resected Non – Small – Cell Lung Carcinoma /D. M. Machtay, J. H. Lee, J. B. Shrages //J. Clin. Oncol. – V. 19. – Pp. 3912-3917.
- 5 Rice T. W. Aculcratea Induction Therapy and Resection for Poor Prognosis Stage III Non – Small cell Lung Cancer /T. W. Rice, D. J. Ad-elstein, A. Koka et al. //Ann. Thorac. Surg. – 1995. – V. 60. – Pp. 586-591.

### REFERENCES

1 Artemova N. A. Stage epidermoid lung cancer and the degree of tumor regression after radiotherapy as a factor of the survival prognosis /N. A. Artemova, I. I. Minaylo //Proceedings of the 7 int. congress of oncologists and radiologists of CIS. – Astana, 2012. – P. 215. (in Russian)

2 Dobrodeev A. Yu. Combined treatment of lung cancer with intraoperative radiation therapy (IORT) /A. Yu Dobrodeev, A. A. Zavvyalov, S. A. Buzinov //Proceedings of the 7 int. congress of oncologists and radiologists of CIS. – Astana, 2012. – P. 220. (in Russian)

3 Miller S. B. Neoadjuvant chemotherapy in patients with non-small cell lung cancer /S. B. Miller, S. A. Tuzikov, V. E. Goldberg //Proceedings

of the 7 int. congress of oncologists and radiologists of CIS. – Astana, 2012. – P. 228. (in Russian)

4 Machtay D. M. Risk of Death From Inter-current Disease Is Not Excessively Increased by Modern Postoperative Radiotherapy for High – Risk Resected Non – Small – Cell Lung Carcinoma /D. M. Machtay, J. H. Lee, J. B. Shrages //J. Clin. Oncol. – V. 19. – Pp. 3912-3917.

5 Rice T. W. Acalcratea Induction Therapy and Resection for Poor Prognosis Stage III Non – Small cell Lung Cancer /T. W. Rice, D. J. Adelman, A. Koka et al. //Ann. Thorac. Surg. – 1995. – V. 60. – Pp. 586-591.

Поступила 19.02.2016 г.

*O. S. Omarova<sup>1,2</sup>, A. M. Bukenov<sup>1</sup>*

*PERSPECTIVES OF THE COMBINED TREATMENT OF COMMON FORMS OF NON-SMALL CELLS LUNG CANCER*

*<sup>1</sup>Oncology department of Karaganda state medical university, <sup>2</sup>Karaganda regional cancer center*

The article analyzes the results of the combined treatment of 619 patients with non-small cells LC common form. The immediate and long-term results of combined treatment were studied. The results of the treatment were the most effective among patients having neoadjuvant palliative chemotherapy followed by surgery. The analysis showed that a promising method of treatment is neoadjuvant chemotherapy followed by surgery than neoadjuvant radiotherapy. The five-year survival rate in the first method of combined treatment was significantly higher ( $p < 0,05$ )  $68,4 \pm 6,6\%$ , than after the second  $20 \pm 4,9\%$ .

*Key words:* lung cancer, drug pathomorphosis, combination therapy, chemotherapy, radiation therapy, assessment of life quality

*O. S. Omarova<sup>1,2</sup>, A. M. Bukenov<sup>1</sup>*

*КЕЛЕСЕКТЕГІ ҰСАҚ ЖАСУШАЛЫ ЕМЕС КЕҢ ТАРАЛҒАН ӨКПЕ ОБЫРЫНЫҢ ТҮРІН АРАЛАС ЕМДЕУ*

*<sup>1,2</sup>Қарағанды мемлекеттік медицина университеті, <sup>2</sup>Қарағанды облыстық медицина орталығы*

Мақалада аралас емдеудегі қорытынды нәтижесінде 619 науқастың ҰЖӨ таралған түрлері көрсетілген. Қатысты емес және шектелген аралас емдеу нәтижесі қарастылды. Емдеу нәтижесінің ПХТ келесі отаға тиімділігі адыювантты емес науқастардан кейінгі. Қорытынды көрсетті, кең көлемдегі емдеу әдісі келесі отаға адыювантты емес полихимиотерапиясы, адыювантты емес сәулелі терапиясына қарағанда. Бесжылдық өмірсүру бірінші көрсеткішінде аралас емдеудегі жоғары ( $p < 0,05$ )  $68,4 \pm 6,6\%$ , екінші көрсеткішке қарағанда  $20 \pm 4,9\%$ .

*Кілт сөздер:* өпке обыры, дәрілік патоморфоз, аралас емдеу, полихимиотерапия, сәулелі терапия, өмір сапасына баға