

О.А. Суховерша

Дніпропетровська державна
медична академіяДніпропетровський обласний
онкооторакальний центрМіська багатопрофільна
клінічна лікарня № 4,
Дніпропетровськ, Україна**Ключові слова:**недрібноклітинний рак
легені, комплексне лікування,
індукційна хіміотерапія,
цисплатин, етопозид, Клексан.**ДЕСЯТИРІЧНИЙ ДОСВІД
КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ
ХВОРИХ НА НЕДРІБНОКЛІТИННИЙ
РАК ЛЕГЕНІ ІІІА СТАДІЇ**

Резюме. Наведено результати комплексного лікування з включенням індукційної хіміотерапії (ІХТ) 90 хворих на недрібноклітинний рак легені (НДРЛ) ІІІА стадії. Після ІХТ (2 курси за схемою EP) у 48 (53,3%) хворих відзначено об'єктивний ефект. В основній групі радикальну операцію виконано 64 (71,1%) хворим, летальність становила 2,2%. У контрольній групі, до якої увійшли 60 пацієнтів, котрим не проводили ІХТ, радикальну операцію провели 33 (55%) із них, при цьому летальність становила 5%. Під впливом ІХТ у пухлині відзначали патоморфоз: 0–І ступеня — в 21,1%, І–ІІ ступеня — в 48,9%, ІІ–ІІІ ступеня — в 25,5%, ІІІ–ІV ступеня — в 4,4% випадків, причому в низькодиференційованих пухлинах ступінь пошкодження був вищим. ІХТ зумовлювала зниження експресії PCNA, p53(wT), Vcl-2 в пухлині та межистінних метастазах. Медіана виживаності у хворих основної групи становила 24,8 міс, контрольної — 14,8 міс; у пацієнтів, яким виконали радикальні операції, — відповідно 32,6 і 16,5 міс. Одно- і дворічна виживаність в основній групі становила 78,5 і 41,5% відповідно, у контрольній — 40,7 і 14,8%. Місцевий рецидив відзначали у 3 (4,7%) хворих основної та 4 (12,1%) — контрольної групи. Таким чином, ІХТ із включенням препаратів платини ефективно поліпшує безпосередні й віддалені результати лікування пацієнтів з НДРЛ ІІІА стадії, не підвищує ризику виникнення періопераційних ускладнень, летальності, може слугувати моделлю для вивчення молекулярної біології НДРЛ.

ВСТУП

Рак легені залишається основною причиною смерті від злоякісних пухлин у світі. Приблизно у 80% випадків реєструють недрібноклітинний рак легені (НДРЛ). Лікування пацієнтів із цим захворюванням — надзвичайно складне завдання, оскільки на момент встановлення діагнозу локальні форми виявляють лише у 25–30% з них [1, 3, 8, 16].

Найбільш проблематичними в плані вибору лікувальної тактики є місцево-поширені форми (МПФ) НДРЛ з невисоким рівнем радикального лікування та низькими (7–11%) показниками довготривалого виживання [4, 5, 17]. Задовільних результатів можна досягти лише за умови радикального оперативного лікування. Враховуючи вихід пухлини за межі легені та ймовірність генералізації процесу, при лікуванні цих пацієнтів широко застосовують комплексні підходи, які включають у різних поєднаннях хірургічне втручання, хіміо-, променево або хіміопроменево (ХПТ) терапію як в до-, так і в післяопераційний період [2, 6, 7, 12, 14]. Особлива увага при цьому приділяється вивченню індукційних (неоад'ювантних) методів лікування, що зумовлено невисоким рівнем резектабельності, а також значною кількістю місцевих рецидивів, наявністю субклінічних локально-регіональних та віддалених метастазів [1, 4, 5, 18–20].

Доцільність проведення індукційної хіміотерапії (ІХТ) зумовлена: порівняно високою чутливістю пухлини до хіміотерапії (ХТ) на ранніх стадіях за рахунок найменшої кількості резистентних клонів; відносно неушкодженістю системи кровопостачання пухлини та її метастазів, що сприяє більш повному проникненню хіміопрепаратів; можливістю «зниження стадії» і забезпечення резектабельності нерезектабельних пухлин за рахунок їх редукції під впливом ХТ; підвищенням абластичності операцій, знищенням субклінічних мікрометастазів; можливістю проведення точних клінічних та патоморфологічних досліджень чутливості пухлини до даного варіанта ХТ за допомогою визначення ступеня її терапевтичного пошкодження, а відтак — і доцільності її продовження в ад'ювантному режимі.

ІХТ має також і недоліки, пов'язані з відстрочкою видалення первинної пухлини, потенційним підвищенням ризику ускладнень та смертності під час лікування. ХТ в індукційному лікуванні хворих на рак легені (РЛ) застосовують із 60-х років ХХ ст. Основними хіміотерапевтичними препаратами для лікування пацієнтів з НДРЛ є препарати платини, доцетаксел, гемцитабін, вінорелбін та ін. Активно розробляють та впроваджують препарати молекулярної дії. Серед них найвідомішими є ZD 1839 (Пресса), ерлотиніб (Тарцева), герцептин. Серед інших напрямків лікування — впровадження

антиангіогенних засобів, блокаторів ферментів та факторів росту, застосування моноклональних антитіл тощо [4, 5, 9, 13, 15]. В останні роки підвищився інтерес до застосування гепаринів у комплексному лікуванні пацієнтів з РЛ у зв'язку не тільки з їх антитромбогенною активністю, а відтак і поліпшенням мікроциркуляції у зоні пухлини, а й безпосередньою протипухлинною активністю. Відомо, що гепарин блокує експресію деяких онкогенів, які відповідають за ріст та метастазування пухлин, інгібує утворення фібрину, який є «каркасом» для пухлинного росту, пригнічує ангіогенез у новоутворенні. Гепарин в експерименті зумовлює апоптоз, відновлення здатності пухлинних клітин до диференціації, зміну фенотипу резистентності до багатьох хіміопрепаратів [11, 21].

Проте результати вивчення (висновки опублікованих 8 проспективних рандомізованих досліджень) ефективності ІХТ у хворих з МПФ НДРЛ не однозначні: у 5 з них підтверджено переваги ІХТ, у 3 — ні. Однак аналіз добре спланованих досліджень дозволяє зробити висновок про потенційні можливості ІХТ щодо підвищення резектабельності пухлин без істотного зростання рівня ускладнень і летальності, а також поліпшення показників довготривалого виживання хворих [20].

Мета роботи — вивчення ефективності ІХТ на основі препаратів платини у хворих на НДРЛ ІІА стадії.

ОБ'ЄКТ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження з включенням 150 хворих з верифікованим діагнозом НДРЛ (ІІА стадія — T2-3N1-2M0) проведено на базі Дніпропетровського обласного онкоторакального центру з 1995 по 2005 р. До основної групи увійшли 90 (82 чоловіки і 8 жінок) пацієнтів (56 — із плоскоклітинним раком (ПР), 17 — аденокарциномою (АК) і 17 — з низькодиференційованим раком (НР)). У 48 з них був рак правої легені, у 42 — лівої. ІХТ проводили за схемою EP (цисплатин в дозі 70 мг/м² поверхні тіла в 1-й день, етопозид в дозі 120 мг/м² в 1-, 2-, 3-й дні в/в), 2 курси з 3-тижневим інтервалом. З метою поліпшення мікроциркуляції у зоні пухлини, а також враховуючи прямий протипухлинний ефект гепарину, у 20 хворих ІХТ проводили на фоні призначення гепарину з низькою молекулярною масою (ГНММ) — Клексану («Sanofi-Aventis») — у дозі 20 мг протягом 10 діб, починаючи введення за 3 доби до ІХТ. До контрольної групи увійшли 60 (50 чоловіків і 10 жінок) хворих (33 — з ПР, 18 — з АК і 8 — з НР), у яких не застосовували методи індукційного лікування. У 33 пацієнтів був рак правої легені, у 27 — лівої. Обидві групи були порівнянні за віком (в середньому — 63,1 та 60,8 року відповідно), загальним станом (статус ECOG 0–1) та супутньою патологією у пацієнтів.

Хворі проходили повне клініко-лабораторне, рентгенологічне (включно з комп'ютерною (КТ)

та магнітно-резонансною (МР) томографією), ендоскопічне та сонографічне обстеження до лікування та через 2 тиж після завершення ІХТ. Аналіз рентгенологічної динаміки проводили на основі попередньо переведених у цифровий формат зображень, що дозволяло з високою точністю оцінювати зміну об'єму пухлини і її метастазів, стан інших внутрішньогрудних структур. Критерієм ефективності ІХТ вважали зменшення об'єму первинної пухлини на 50% і більше. Окремо оцінювали динаміку стану збільшених межистінних лімфовузлів.

При ендоскопічному обстеженні визначали поширення пухлини по бронхіальному дереву, зміну її об'єму (при екзофітному та змішаному типі росту), наявність обтуративних чи стенотичних компонентів, характер та зміну судинного малюнку і кольорової гама слизової оболонки, наявність та ступінь контактної кровоточивості; рухомість бронхів у зоні ураження. Ендоскопічна оцінка ефективності ІХТ об'єктивізувалась результатами морфологічних досліджень біопсійного матеріалу. Необхідною умовою було взяття матеріалу з аналогічних місць периферійної зони пухлини до та після ІХТ.

Оперативні втручання пропонували хворим обох груп за відсутності явних ознак неоперабельності, віддалених метастазів, при задовільному загальному стані. Операції з обов'язковою медіастінальною лімфодисекцією виконували через 3 тиж після останнього курсу ІХТ. Профілактику післяопераційних тромбоемболічних ускладнень проводили ГНММ — еноксапарином натрієм (Клексан, «Sanofi-Aventis») по 40 мг на добу протягом 7–14 діб, починаючи за 12 год до операції. Після операції всім хворим застосовували ад'ювантну ХТ або ХПТ. Схему ад'ювантної ХТ при цьому визначали з урахуванням лікарського патоморфозу пухлини: у разі низького ступеня (0–1) використовували хіміопрепарати інших груп.

Патоморфологічні дослідження біопсійного матеріалу, операційних препаратів проводили стандартними та імуногістохімічними методами. На депарафінованих зрізах операційних препаратів пухлин імуногістохімічно досліджували експресію білків PCNA, p53(wT), Bcl-2, Her-2neu. На препаратах, пофарбованих гематоксилін-еозином, вивчали особливості патоморфології та лікарського патоморфозу пухлин з використанням схеми Нака-яма — Лавникової, визначали частку пухлинної паренхіми без морфологічних ознак пошкодження. Отримані результати аналізували з використанням загальноприйнятих статистичних методів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Переносимість повного курсу індукційного лікування в усіх хворих основної групи була задовільною. Прояви ІХТ токсичності були відзначені у 66 (73,3%) хворих, рівень токсичності за критеріями ВОЗ — I та II ступеня. Основними проявами ток-

сичності були гематологічні (анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія) та негематологічні (алопеція, диспепсія), які успішно коригувалися за допомогою лікарських засобів. Не відзначено індукованих кровотеч та інших ускладнень, пов'язаних із застосуванням ГНММ.

За результатами комплексного клініко-рентгенологічного обстеження після ІХТ відзначено об'єктивний ефект у 48 (53,3%) хворих основної групи, повний — у 4 (4,4%), частковий — у 44 (48,9%). При цьому пухлина набувала більш чітких обрисів, зменшувалася параканкрозна інфільтрація та лімфангіт, кількість ателектазованих ділянок. У 25 (27,9%) хворих процес стабілізувався, що також супроводжувалося зменшенням параканкротної інфільтрації та зон ателектазу. У 17 (18,8%) пацієнтів відзначали прогресування процесу. Реакція межистінних лімфатичних вузлів на ІХТ була менш вираженою. Тільки у 32 (35,5%) пацієнтів виявлено зменшення їх розмірів, причому в усіх спостереженнях це збігалось з регресією пухлини.

Під час ендоскопічного обстеження у хворих із позитивним ефектом після ІХТ виявлено зменшення або повне зникнення набряку та інфільтрації слизової бронха, відновлення типового або подібного до нього судинного малюнку і у багатьох випадках — значне його збідніння. Відзначали чіткість анатомічних структур, появу певної рухомості стінок бронхів у зоні ураження. Інфільтративний компонент у бронху зменшувався на 6–15 мм. Практично у всіх пацієнтів виявляли збіг динаміки рентгенологічних та ендоскопічних змін.

В основній групі радикальні операції виконали 64 (71,1%) хворим: 42 — пневмонектомію (15 комбінованих) та 22 — лобектомію (7 комбінованих і 4 бронхопластичні). Кращі результати відзначали при ПР, коли резектабельність становила 78,2%, у той час як при АК — 62,5, а при НР — 64,7%. Двом пацієнтам виконано паліативні втручання; у 24 (26,7%) пухлини були визнані неоперабельними, причому більшість серед них (70,8%) становили хворі з відсутністю об'єктивного ефекту від ІХТ. У контрольній групі радикальні втручання виконано 33 (55,0%) хворим: 19 — пневмонектомію (8 комбінованих) і 14 — лобектомію. Семи (13,3%) пацієнтам виконано паліативні операції, 19 (31,7%) — діагностичні (таблиця).

Таблиця

Характеристика виконання операцій, n (%)

Вид оперативного втручання	Група	
	основна	контрольна
Всього	90 (100,0)	60 (100,0)
Радикальні, у тому числі		
пневмонектомії	64 (71,1)	33 (55,0)
лоб-, білобектомії	42 (65,6)	19 (57,6)
комбіновані	22 (34,4)	14 (42,4)
паліативні	22 (34,4)	7 (21,2)
діагностичні	2 (2,2)	8 (13,3)
Діагностичні	24 (28,2)	19 (31,7)

У пацієнтів основної групи під час втручання виявлено виражений фіброз у зоні первинної пухлини та у межистінні. Власне пухлини пальпаторно були більш щільними, з досить чіткими контурами, що

створювало сприятливі умови для виконання радикальних і органозберігаючих втручань.

У післяопераційний період загоєння кульги бронха мало певні особливості: у випадках застосування ІХТ посттравматичний набряк слизової оболонки був менш виражений, її гіперемія була не суцільна, а плямиста, термін загоєння кульги не відрізнявся від такого в контрольній групі. Ймовірно, що кращі умови загоєння кукси бронха зумовлені зменшенням запалення слизової під впливом ІХТ.

За даними патоморфологічного аналізу операційних препаратів хворих основної групи виявлено розвиток лікарського патоморфозу (за Накаямом — Лавниковою): 0–I ступеня — в 19 (21,1%), I–II ступеня — у 44 (48,9%), II–III ступеня — в 23 (25,5%), III–IV ступеня — у 4 (4,4%) пацієнтів; вищий ступінь пошкодження відзначали насамперед в низькодиференційованих пухлинах. Після ІХТ достовірно зменшувалася частка непошкодженої пухлинної паренхіми як ПР (з 52,89 ± 21,46 до 24,84 ± 11,37%), так і АК (з 54,1 ± 16,72 до 16,5 ± 7,25%).

При застосуванні ГНММ під час індукційної ПХТ відзначена тенденція до підвищення ступеня хіміотерапевтичного пошкодження пухлин. На клітинному рівні виявлено збільшення розмірів ракових клітин, нечіткість їх контурів, химерність обрисів, появу клітин у вигляді багатоядерних симпластів. Спостерігали набухання, зернистість цитоплазми, інколи — формування вакуоль різної величини. У ядрі відбувалась конденсація хроматину або його розпад на фрагменти різної форми. Збільшувалася кількість патологічних мітозів (коліхіноподібних) на фоні парадоксального зростання мітогічної активності у вогнищах життєздатних пухлинних клітин. Після ІХТ у пухлині виявляли широкі поля некрозу, гіалінозу стромы, серед яких локалізували окремі групи потворних онкоцитів, багато з яких — з вираженими дистрофічними змінами, а також розростання грануляційної та більш зрілої сполучної тканини. Спостерігали значний поліморфізм та атипію пухлинних клітин, апоптотичні тільця, дисконфlekсацію пухлинної тканини.

Найбільш піддаються ІХТ низькодиференційовані пухлини (II–III ступінь пошкодження за Накаямом—Лавниковою). Плоскоклітинні пухлини високого та помірного диференціювання пошкоджуються меншою мірою (I–II ступінь). Найменше ІХТ впливає на високодиференційовані АК (0–I ступінь). Для метастатично уражених лімфатичних вузлів характерні аналогічні зміни, однак меншою мірою і з певною залежністю від ступеня віддаленості від первинної пухлини.

За результатами імуногістохімічного дослідження інтактних пухлин не виявлено суттєвої різниці показників експресії PCNA, p53(wT), Bcl-2, Her-2-neu при ПР та АК. Однак відзначена різниця їх розподілення в первинній пухлині та в межистінних метастазах. Під впливом ІХТ відбувалося зниження проліферативної активності пухлини

(експресії PCNA), а також показників експресії як проапоптотичного білка p53(wT), так і антиапоптотичного Bcl-2. Показники експресії рецептора епідермального фактора росту Her-2Neu знижувалися лише при ПР.

В основній групі 2 (2,2%) пацієнти померли, серед післяопераційних ускладнень у 14 розвинулася післяопераційна пневмонія та у 3 бронхіальна норія, усунені за допомогою консервативного лікування. У контрольній групі 3 (5,0%) пацієнти померли, у 19 розвинулася післяопераційна пневмонія, у 2 — бронхіальні норії, які також лікували консервативно.

Як видно з отриманих результатів, застосування ІХТ забезпечує підвищення резектабельності, насамперед за рахунок збільшення кількості комбінованих втручань.

У хворих основної групи медіана виживаності становила $24,85 \pm 13,16$ міс, а контрольної — $14,77 \pm 9,15$ міс, у радикально оперованих хворих — відповідно $32,61 \pm 15,1$ міс в основній та $16,5 \pm 10,44$ — у контрольній групі. Одно- і дворічна виживаність становила в основній групі 78,5 і 41,5% відповідно, а в контрольній — 40,7 і 14,8%. Різниця між цими показниками була статистично достовірною ($p < 0,05$, $p < 0,05$). Місцевий рецидив розвинувся у 3 (4,7%) пацієнтів основної групи, яким виконали радикальну операцію хворих та у 4 (12,1%) — контрольної.

Аналізуючи різні думки щодо індукційної терапії, слід зазначити, що з точки зору скептиків і противників, одним із основних її недоліків є відстрочення виконання основного етапу — радикального лікування. Дійсно, факт затримки операції справляє великий моральний вплив як на хворого, так і на лікаря. На жаль, можливості прогнозування резистентності пухлини залишаються обмеженими, і у разі її хіміорезистентності реальним є прогресування процесу. Проте, по-перше, найліпшим аргументом на користь ІХТ є кращі показники резектабельності й виживаності. По-друге, очевидно також, що значна частка хворих з МРФ НДРЛ мають субклінічні метастази. За нашими даними приблизно у 10–15% пацієнтів після ІХТ виявляють приховану (на момент початку лікування) генералізацію процесу. Тобто індукційна терапія дозволяє не тільки встановити справжню стадію процесу, а й уникнути принципово непотрібних радикальних операцій. Крім того, є дані про те, що видалення первинної пухлини у таких пацієнтів навпаки може пришвидшити розвиток метастазів за рахунок відсутності її «гальмівного» впливу на васкуляризацію останніх.

І взагалі, групу хворих з відсутністю ефекту від індукційного лікування слід розглядати окремо. Резектабельність хіміорезистентних форм НДРЛ не перевищує 50%, частота рецидивів значно вища, а довготривала виживаність, навіть у разі виконання радикального втручання, вдвічі нижча за середню по групі. Тому частина онкологів пропонує відмовитися від оперативного лікування хворих з

N2-bulky за умови відсутності ефекту від ІХТ [10, 20]. Очевидно, необхідно удосконалювати методи дослідження ступеня злоякісності пухлини, її хіміорезистентності, а відтак — і доцільності даного методу терапії. Безумовно, найперспективнішим у цьому плані є визначення молекулярно-біологічних особливостей пухлин і маркерів резистентності.

Поширеною серед онкохірургів також є думка про потенційне підвищення операційного ризику і збільшення кількості періопераційних ускладнень (насамперед кровотеч, норіць кукс бронхів тощо) [9]. Ця теза, з нашої точки зору, є перебільшенням. Дійсно, після ІХТ виникають технічні труднощі, пов'язані з фіброзом і склерозом у зоні операції, розвивається певна імуносупресія у пацієнтів. Однак за даними більшості досліджень це не зумовлює збільшення кількості ускладнень та підвищення летальності [2, 6, 7, 17]. Безумовно, велике значення має особистий досвід хірурга та клініки, що ще раз підтверджує необхідність лікування у спеціалізованих онкоторакальних центрах і підготовки висококваліфікованих хірургів.

За нашими даними, після ІХТ число періопераційних ускладнень не збільшувалося. Частота летальних випадків та виникнення післяопераційної пневмонії в основній групі була навіть нижчою, ніж у контрольній. Це ми пов'язуємо насамперед зі зниженням інтенсивності параканкротних запальних змін, ендобронхіту, набряку слизової бронхів через безпосередній протизапальний вплив хіміопрепаратів, поліпшення мікроциркуляції, у тому числі під впливом ГНММ; достовірним зменшенням дихальної серцево-легеневої недостатності за рахунок покращання бронхіальної прохідності, вентиляції та дренажу уражених сегментів, у результаті чого значно знижується наркозно-операційний ризик і кількість періопераційних ускладнень, особливо після пневмоектомії та у хворих похилого віку. Ще одним аргументом противників ІХТ є висока вартість лікування. Так, 2 курси ІХТ за схемою EP коштують від 1200 до 1600 грн. Однак уже впроваджена державна програма «Онкологія» і необхідні хіміопрепарати доступні у більшості спеціалізованих онкоцентрів. Крім того, вартість лікування у цілому безумовно знижується за рахунок зменшення кількості ускладнень, збільшення частки комбінованих та органозберігаючих втручань. А як взагалі обчислити економічний ефект від поліпшення виживаності? І риторичне запитання: чи морально виправдано й економічно вигідно виконувати непотрібні оперативні втручання? Як оцінити у вартісному еквіваленті поліпшення якості життя хворих? Нами підтверджено поліпшення не тільки емоційного, а й фізичного стану пацієнтів після ІХТ.

Проаналізувавши власний досвід застосування ІХТ у лікуванні пацієнтів з НДРЛ, можна зробити такі **висновки**:

1. ІХТ на базі препаратів платини — ефективний метод покращання результатів лікування хворих на

НДРЛ IIIA стадії за рахунок підвищення радикальності, продовження безрецидивного періоду і загальної виживаності пацієнтів, якості їх життя.

2. Індукційне лікування не підвищує ризик виникнення періопераційних ускладнень, підвищує резектабельність та створює умови для виконання органозберігаючих операцій.

3. Показники резектабельності та довготривалого виживання корелюють зі ступенем лікарського патоморфозу пухлин.

4. Молекулярно-генетична картина первинної пухлини та межистінних метастазів відрізняється та достовірно змінюється під впливом ІХТ і може слугувати основою прогнозу та індивідуалізації ІХТ.

5. Отримані результати підтверджують перспективність подальших досліджень протипухлинної активності ГНММ у відношенні НДРЛ.

ЛІТЕРАТУРА

1. Барчук АС. Стандарти лікування немелкоклеточного рака легкого. Вестник РОНЦ РАМН 2003; 1: 3–7.

2. Бисенков ЛН, Гришаков СВ, Шалаев СА. Хирургия рака легкого в далеко зашедших стадиях. СПб: Гиппократ, 1998. 379 с.

3. МОЗ України, УНДІОР та національний канцер-реєстр України. Розповсюдженість злоякісних новоутворень в популяції України в 2002 р. К. 2003.

4. Орлова РВ. Современное стандартное лечение больных немелкоклеточным раком легкого с учетом стадии заболевания. Практ онкология 2000; 3: 17–20.

5. Поддубная ИВ. Лекарственная терапия больных со злокачественными опухолями (современное состояние и перспективы). Онкология 1999; 3: 214–9.

6. Полоцкий БЕ, Давыдов МИ, Стилиди ИС и др. Современные взгляды на хирургическое лечение больных немелкоклеточным раком легкого III стадии. Вестник РОНЦ РАМН 2003; 1: 37–44.

7. Суховерша ОА. Індукційна хіміотерапія в комплексному лікуванні місцево-розповсюджених форм недрібноклітинного раку легенів. Вест неотложной и восстановительной медицины. 2004; 5 (2): 64–8.

8. Alberg AJ, Samet JS. Epidemiology of Lung Cancer. Chest 2003; 123: 21S–49S.

9. Bunn PA. To treat or not to treat non-small cell lung cancer patients? Current perspectives. Oncology 1999; 13 (S4): 9–15.

10. Bueno R, Richards W, Swanson S, et al. Nodal status after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines survival. Ann Thorac Surg 2000; 70: 1826–31.

11. Hejna M, Raderer M, Zielinski C. Inhibition of metastases by anticoagulants. J. Natl Cancer Inst 1999; 91: 22–36.

12. Hensing Th, Detterbeck F, Socinski MA. The role of induction therapy in the management of respectable Non-Small Cell Lung Cancer. Cancer Control J 2000; 7 (1): 1–14.

13. Hidalgo M. New target, new drug, old paradigm. J Clin Oncol 2004; 22 (12): 2270–2.

14. Hosch SB, Scheunemann P, Izbicki JR. Limits of surgery in non-small cell lung cancer. Eur Resp Rew 2002; 12 (84): 177–86.

15. Eberhardt W, Hepp R, Korfee S, Stamatis G. Current status of adjuvant and neoadjuvant chemotherapy in respectable nonsmall cell lung cancer. Eur Resp Rew 2002; 12 (84): 196–207.

16. Mountain CF. Revision in the International System for Staging Lung Cancer. Chest 1997; 111: 1710–7.

17. Spiro SG. Lung Cancer. Eur Resp Mon 2001; 6 (17): 329.

18. Sukhovsha O. Immunopathology of advanced forms of NSCLC: the influence of induction chemotherapy. Eur Respir J 2003; 22 (S45): 2288.

19. Robinson LA, Wagner HJr, Ruckdeschel JC. Treatment: Stage IIIA Non-small Cell Lung Cancer. Chest 2003; 123 (1): 202S–20S.

20. Roth JA, Atkison EN, Fossella F, et al. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in respectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. Lung Cancer 1998; 21: 1–6.

21. Zacharski L, Ornstein D. Heparin and cancer. Thromb Haemost 1998; 80: 10–23.

TEN-YEAR EXPERIENCE OF COMBINED TREATMENT OF STAGE IIIA NON-SMALL CELL LUNG CANCER

O.A. Sukhovsha

Summary. Results of a combined induction chemotherapy (ICT) treatment of 90 patients with stage IIIA non-small cell lung cancer (NSCLC). After ICT (2 courses, EP regimen), 48 patients (53.3%) showed an objective effect. In the main group, 64 patients were radically operated (71.1%) and showed a 2.2% lethality; in the control group of 60 patients without ICT, 33 (55.0%) were operated and the lethality rate was 5.0%. ICT caused a stage-dependent therapeutic pathomorphosis in the tumor in 21.1%, 48.9%, 25.5%, and 4.4% of cases (at stages 0–1, 1–2, 2–3, and 3–4, respectively), the degree of lesion being higher in low-differentiated tumors. ICT effects included reduced expression of PCNA, p53(wT), and Bcl-2 in the tumor and intermural metastases. In the main group, the survival median was 24.8 months compared to 14.8 in the control group; in radically operated patients, this indicator was 32.6 and 16.5 months respectively. In the main group, 1- and 2-year survival rates were 78.5 and 41.5%, respectively, versus 40.7 and 14.8%, respectively, in the control group. Local relapse was observed in 3 patients (4.7%) of the main group and 4 patients (12.1%) of the control group. Thus, ICT applying platinum drugs is an efficient method to improve immediate and remote outcomes of the stage IIIA NSCLC treatment. It does not increase the risk of peri-operation complications or lethality, and can serve as a model for molecular biological studies of NSCLC.

Key Words: non-small cell lung cancer, combined treatment, induction chemotherapy, cisplatin, etoposide, clexane.

Адреса для листування:

Суховерша О.А.

49102, Дніпропетровськ, вул. Ближня, 31

Міська багатопрофільна клінічна лікарня № 4

E-mail: sukhovsha@ukr.net