

С.В. СПИРИДОНОВ

**СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ОПЕРАБЕЛЬНОГО
НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО III СТЕПЕНИ**УЗ «Витебский областнастной клинический онкологический диспансер»,
Республика Беларусь

К началу 21 века в большинстве развитых стран мира наметилась тенденция к выполнению онкохирургических вмешательств при раке легкого в крупных региональных многопрофильных центрах на базе кардиоторакальных отделений. Это позволяет расширить возможности хирургического лечения рака легкого и сопутствующей болезни сердца (аорто-коронарное шунтирование, резекция аневризмы) с использованием последних достижений кардиохирургии вплоть до выполнения операций с искусственным кровообращением (ИК), и даже с трансплантацией легкого. Но результаты чисто хирургического метода НМРЛ IIIA – IIIB ст. остаются малоутешительными. Если в хирургическом пособии больному не отказано, то лечение этих пациентов должно планироваться с обязательным дополнительным использованием лучевой или химиотерапии. Исследования последних лет продемонстрировали отсутствие положительного эффекта послеоперационной лучевой терапии на увеличение продолжительности жизни. Исследованиями ряда авторов установлено, что в 80% случаев основной причиной смерти после радикальной операции по поводу НМРЛ IIIст. является прогрессия процесса с отдаленными метастазами. Поэтому понятен интерес онкологов к системному воздействию на опухоль. За последние 3 года в мире проведено 5 исследований, которые свидетельствуют о пользе адьювантной химиотерапии и целесообразности более широкого применения ее в повседневной деятельности. Вместе с тем, остается много нерешенных вопросов по практическому применению адьювантной химиотерапии. Какая химиотерапия оптимальна с точки зрения токсичности и эффективности? Каким больным показано проведение адьювантной химиотерапии?

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, адьювантная лучевая терапия, адьювантная химиотерапия.

By the beginning of the 21st century in the majority of the developed countries the tendency in performing oncology surgeries in case of lung cancer had begun to appear in large regional multi-profile centers on the basis of cardio-thoracic departments. It permits to extend lung cancer surgical treatment possibilities and possibilities for accompanying cardiac diseases treatment (coronary artery shunting, aneurism resection) using the latest cardio-surgery achievements such as performing operations with the artificial blood circulation or even with the lung transplantation. But the results of the surgical intervention alone in case of IIIA or IIIB degree of non small-celled lung cancer are not very satisfactory. If the patient isn't refused surgery, the treatment of this patient should be planned with the compulsory additional usage of chemotherapy and radiotherapy. The recent researches haven't shown the positive effect of the post-operative radiotherapy on the life length increase. Some researches have established that in 80% of cases, the main cause of death after radical operation in case of non small-celled III degree lung cancer is the progressing process with distant metastasis. That's why the interest of oncologists to systemic influence on the tumor is rather clear. During the last 3 years five researches have been conducted which testify to adjuvant chemotherapy positive effect and its everyday wider application expediency. However, there are many unsolved problems concerning practical application of adjuvant chemotherapy. What chemotherapy is optimal according to its toxicity and effectiveness? What patients are to undergo adjuvant chemotherapy?

Keywords: non small-celled lung cancer, adjuvant radiotherapy, adjuvant chemotherapy.

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является главной «опухолью-убийцей» в США и Европе. По данным статистики НМРЛ встречается в 87% всех случаев рака легкого. В структуре опухолей преобладает (70,8%) плоскоклеточный рак. Частота аденокарциномы составляет 24,7%, крупноклеточного рака - 2,0%. Среди 2,5% опухолей смешанной структуры определяется преимущественно сочетание плоскоклеточного и железистого рака. НМРЛ IIIA – IIIB ст. встречается в значительном числе случаев во всей группе НМРЛ 37,6% и 11% соответственно [21].

Учитывая то, что хирургический метод является основным в лечении рака легкого, и III ст. в частности, увеличению резектабельности и операбельности придается важное значение.

К началу 21 века в большинстве развитых стран мира наметилась тенденция к выполнению онкохирургических вмешательств при раке легкого и опухолях средостения, в крупных региональных многопрофильных центрах на базе кардиоторакальных отделений. В таких клиниках лечение проводится не узкими специалистами по торакальной хирургии или онкохирургии, а специализированными мультидисциплинарными бригадами. Таким образом, начиная с первых операций, выполненных по поводу рака легкого, и до сегодняшнего дня произошли кардинальные изменения структуры торакальных отделений, а главное - такие отделения перешли от рассмотрения узкой проблемы рака легкого к широким аспектам торакальной хирургии. Это позволяет расширить возможности хирургического лечения рака легкого в сторону как бронхопластических органосохраняющих операций, так и операций при местнораспространенном раке легкого и с выраженной сопутствующей сердечной патологией за счёт возможности резекции крупных сосудов и структур сердца путем одномоментных операций по по-

воду рака легкого и сопутствующей ишемической болезни сердца (аорто-коронарное шунтирование, резекция аневризмы) с использованием последних достижений кардиохирургии вплоть до выполнения операций с искусственным кровообращением (ИК), и даже с трансплантацией легкого [6].

Отношение к ИК при расширенных резекциях в торакальной онкохирургии длительное время оставалось неопределенным. После первой публикации в 1965 году W.Neville [19] о высокой частоте послеоперационных осложнений и летальности большинство торакальных хирургов рассматривают такие вмешательства как противопоказанные.

Однако, параллельно с прогрессом развития кардиоторакальной хирургии в сочетании с появлением многопрофильных кардиоторакальных центров, отношение к таким операциям начинает меняться. Поэтому сегодня в литературе имеется большое количество публикаций [24,30] о проведении расширенных резекций при ИК в торакальной онкохирургии. Эти данные побудили онкологов и хирургов пересмотреть своё отношение к данной проблеме. В 2004 г. в журнале «Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery» были опубликованы данные ретроспективного исследования о преимуществах и опасностях применения сердечно-легочного байпасса (СЛБ) (by-pass – полное ИК с оксигенатором) при расширенных резекциях по поводу местнораспространенного НМРЛ [14] с использованием неоадьювантной лучевой и химиотерапии.

В последнее время в лечении онкологических больных всё шире начинают использовать достижение органной трансплантации как в подходах к абластичному удалению пораженного органа, так и в вопросах замещения его функции [13].

Но результаты чисто хирургического метода НМРЛ IIIA – IIIB ст. остаются малоутешительными.

Создавшееся положение требовало поиска новых подходов к разработке проблемы лечения рака легкого.

Выбор лечебной тактики у больных IIIA – IIIB ст.- сложная задача, так как говорить о биологическом радикализме операции оснований еще меньше, чем при менее распространенных опухолях. Если в хирургическом пособии больному не отказано, то лечение этих пациентов должно планироваться с обязательным дополнительным использованием лучевой или химиотерапии, арсенал которой в последние годы значительно пополнился новыми препаратами и схемами.

Последовательность применения этих методов во многом является предметом научных исследований.

В нашей стране и России до настоящего времени остается популярным проведение адьювантной лучевой терапии. Отношение к адьювантной лучевой терапии как отечественных, так и зарубежных исследователей остаётся двояким. Одни исследования показывают эффективность адьювантной лучевой терапии и увеличение продолжительности жизни при НМРЛ IIIA – IIIB ст. [1, 7, 29], другие – отсутствие эффекта и даже отрицательные результаты [3, 31, 32, 33], хотя в некоторых исследованиях было зафиксировано уменьшение количества рецидивов, без увеличения продолжительности жизни.

Мета-анализ в 2003 году 2128 больных НМРЛ, включенных в исследования по изучению роли послеоперационной лучевой терапии показал, что у больных III стадией с N2 проведение лучевой терапии не ухудшало, но и не улучшало результаты хирургического лечения, а у больных без поражения лимфоузлов средостения с I–III стадией даже ухудшало прогноз [22]. На сегодня не существует более современных исследований, которые бы продемонстрировали положительный эффект послеоперацион-

ной лучевой терапии на частоту рецидивов и увеличение продолжительности жизни.

На основании проведенного мета-анализа только больным III стадией НМРЛ с наличием N2 в общем удовлетворительном состоянии после выполненного оперативного вмешательства возможно проведение лучевой терапии, которая уменьшает риск местного рецидива, но не оказывает существенного влияния на общую продолжительность жизни.

Практически во всех вышеперечисленных работах нет указаний на объем лимфодиссекции при оперативных вмешательствах. Вероятно, игнорирование систематической медиастинальной лимфодиссекции, которая стала общепризнанной только в 1996 году, можно объяснить значительное уменьшение процента рецидивов без увеличения выживаемости, а также объяснить неприемлемые в наше время указанные в вышеперечисленных исследованиях (>50%) показатели местных рецидивов после хирургического лечения. Очевидно, что послеоперационная лучевая терапия может быть эффективна при недостаточной адекватности медиастинальной лимфодиссекции или, что также практиковалось в 80-е годы, ее выполнением только при визуальном поражении лимфатических узлов.

В то же время не следует забывать, что сомнительный положительный эффект послеоперационной лучевой терапии может нивелироваться отрицательным воздействием на нормальные ткани, которое возникает из-за большого объема облучения, высоких суммарных доз, особенностей кобальтового излучения. Должна использоваться современная радиационная техника, которая уменьшает риск серьезных отдаленных последствий. Это особенно важно, так как после операции наблюдается нарушение функции легкого и происходит длительное восстановление оставшегося

легкого, особенно при наличии хронических изменений, связанных с курением [2].

Однако отказываться от применения послеоперационного облучения при поражении лимфоузлов средостения следует с чрезвычайной осторожностью, особенно учитывая относительно невысокий уровень диагностики (отсутствие КТ-томографов, невозможность выполнения медиастиноскопии, торакоскопии) и хирургической техники в ряде онкологических учреждений. Поэтому ведутся исследования, изучающие применение лучевой терапии с последующей химиотерапией в адьювантном режиме.

Исследованиями ряда авторов установлено, что в 80% случаев основной причиной смерти после радикальной операции по поводу НМРЛ III ст. является прогрессия процесса с отдаленными метастазами [5,26]. Поэтому понятен интерес онкологов к системному воздействию на опухоль.

Первые результаты исследований по изучению эффективности послеоперационной химиотерапии, проведенные до эры цисплатина, как правило, были отрицательными [8,9,11,15,23,25].

Интерес к проблеме адьювантной химиотерапии возобновился после введения в клиническую практику в начале 90-х годов прошлого века режимов химиотерапии на основе цисплатина, продемонстрировавших более высокую активность у больных НМРЛ.

Первые результаты по применению адьювантной полихимиотерапии (САР: циклофосфан, адриамицин, цисплатин) в рандомизированных исследованиях Lung Cancer Study Group у 141 больного II–III стадией НМРЛ (аденокарцинома или крупноклеточный рак) были обнадеживающими: отмечалось увеличение продолжительности безрецидивного периода, а также выживаемости радикально оперированных больных [27].

Дальнейшие исследования конца 90-х годов были неоднозначны: в одних адью-

вантная химиотерапия была неэффективна [3,17,18], в других [12,16,20] - определенный эффект был достигнут.

И только в 2005 году после многих лет безуспешных попыток разработки адьювантной терапии больных операбельным НМРЛ выполнено ряд исследований, требующих дополнительных уточнений, показывающих необходимость проведения системной терапии после оперативного вмешательства. В 2005 году были доложены результаты исследования ANITA, в которое включались больные после радикального оперативного вмешательства по поводу НМРЛ IB, II и IIIA стадий. Пациенты распределялись либо в группу наблюдения, либо получали химиотерапию. Средний срок наблюдения составил 70 месяцев [10].

Результаты исследования убедительно свидетельствуют о преимуществе адьювантной химиотерапии, которая достоверно увеличила показатель безрецидивной выживаемости, уменьшив риск прогрессирования на 26%, и общей выживаемости, уменьшив риск смерти на 21%. Улучшение результатов лечения было достигнуто у больных II и IIIA стадий. В группе больных с IB стадией рака легкого проведение адьювантной химиотерапии не улучшило отдаленные результаты. Авторы делают вывод, что адьювантная химиотерапия должна быть стандартным лечебным подходом после радикальной операции у больных НМРЛ II и IIIA стадий.

Исследование ANITA является пятым исследованием по счету за последние 3 года, которое свидетельствует о пользе адьювантной химиотерапии и целесообразности более широкого применения ее в повседневной деятельности (см. таблицу 1). Вместе с тем, остается много нерешенных вопросов по практическому применению адьювантной химиотерапии. Какая химиотерапия оптимальна с точки зрения токсичности и эффективности? Каким боль-

ным показано проведение адьювантной химиотерапии?

Однако только два исследования (IALT и ANITA) показывают эффективность адьювантной химиотерапии при IIIA ст.(N2), другие исследования хотя и показывают эффективность адьювантной химиотерапии при I и II ст., но при III ст. с N2 не эффективны. Поэтому необходимы дополнительные исследования для уточнения показаний к химиотерапии в адьювантном режиме.

Учитывая появление новых схем лечения, высокоэффективных химиопрепаратов, новых подходов в лучевой терапии (увеличение физической дозы, конформальная пространственная лучевая терапия - 3D, эндобронхиальное облучение - brachytherapy, интраоперационная лучевая терапия), увеличение биологической дозы (радиосенсибилизация), разработки и внедрения комбинированных и симультантных оперативных вмешательств; – позволяет надеяться на улучшение в лечении такого тяжёлого недуга, как НМРЛ III ст.

ЛИТЕРАТУРА

1. Значение адьювантной лучевой терапии при хирургическом лечении больных НМРЛ / А. С. Барчук [и др.] // *Вопр. онкол.* – 1998. – №2. – С. 159-163.
2. Давыдов, М. И. Рак легкого / М. И. Давыдов, Б. Е. Полоцкий. – М.: Радикс, 1994.
3. Жарков, В. В. Комбинированное лечение больных немелкоклеточным раком легкого III ст.(N2) стадии с адьювантной терапией / В. В. Жарков, В. П. Курчин, С. В. Спиридонов // *IV Съезд онкологов и радиологов СНГ.* – Баку, 2006. – С.109.
4. Павлов, А. С. Лечение рака легкого / А. С. Павлов, А. И. Пирогов, А. Х. Трахтенберг. – М.: Медицина, 1979. – 312 с.
5. Рукосуев, А. А. Медиастинальна лимфодиссекция при хирургическом лечении больных немелкоклеточным раком легкого / А. А. Рукосуев, А. Х. Трахтенберг, Е. В. Котляров // *Торакальная онкохирургия / под ред. В. И. Чиссова [и др.].* – М., 1994. – С. 65–75.
6. Тер-Ованесов, М. Д. Достижение в онкохирургии начала 21 века / М. Д. Тер-Ованесов, А. К. Тойгонденов, В. А. Марчук // *Практическая онкология.* – 2005. – Т.6, №1.
7. Лечение рака легкого / В. П. Харченко [и др.] // *Вопр. Онкол.* – 1999. – №2. – С.184-187.
8. Brunner, K. W. Effects of long-term adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide for radically resected bronchogenic carcinoma / K. W. Brunner, T. Marthalar, W. Muller // *Cancer Chemother. Rep.* – 1973. – Vol. 4. – P. 125–127.
9. Clinical analysis of small-sized peripheral lung cancer / T. Koike [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1998. – Vol. 115. – P. 1015–1120.
10. ANITA: Phase III adjuvant vinorelbine (N) and cisplatin (P) versus observation (OBS) in completely resected (stage I-III) non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients (pts): Final results after 70-month median follow-up. On behalf of the Adjuvant Navelbine International Trialist Association / J. Y. Douillard [et al.] // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – Abstr. 7013. – P. 624
11. Five year follow up of cytotoxic chemotherapy as an adjuvant to surgery in carcinoma of the bronchus / H. Scott [et al.] // *Br. J. Cancer.* – 1976. – Vol. 34, №2. – P. 167–173.
12. Chemoradiation therapy versus chemotherapy alone as a neoadjuvant treatment for stage III non-small cell lung cancer. Preliminary report of a phase III prospective randomised trial. / J. Fleck [et al.] // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 1993. – Vol. 12. – P.333.
13. Recurrence of bronchioloalveolar carcinoma in transplanted lungs / R. I. Garver [et al.] // *New Engl. J. Med.* – 2001. – Vol.340, N 14. – P. 1071-1074.
14. The use of cardiopulmonary bypass during extended resection of non-small cell lung cancer / S. Hasegawa [et al.] // *Int. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2004. – P.676-679.
15. Hughes, R. A. Veterans' surgical adjuvant lung cancer chemotherapy study, present status

- / R. A. Hughes, G. A. Higgins // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1962. – Vol. 44. – P. 295–299.
16. For the IALT Investigators. Results of the randomized international adjuvant lung cancer trial (IALT): cisplatin-based chemotherapy (CT) vs no CT in 1867 patients (pts) with resected non-small cell lung cancer (NSCLC) / T. Le Chevalier // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol.22, N 3.
17. Le Chevalier T. Results of the randomized international adjuvant lung cancer trial (IALT) cisplatin-based chemotherapy versus no chemotherapy in 1867 patients with resected non-small cell lung cancer / T. Le Chevalier // *Proc. ASCO.* – 2003. – Vol. 22, N 2. – Abstr. 6.
18. Phase III study of amifostine in patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) receiving chemotherapy & hyperfractionated radiation (chemo/HFxRT): Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 98-01. / B. Movsas [et al.] // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 22, N 636. – Abstr. 2559.
19. Cardiopulmonary bypass during pulmonary surgery / W. E. Neville [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1965. – Vol.50. – P.693-699.
20. Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group. Chemotherapy in non-small cell lung cancer: a meta-analysis using updated data on individual patients from 52 randomised clinical trials // *BMJ.* – 1995. – Vol. 311. – P. 899-909.
21. The epidemiology of small cell lung cancer / N. Page [et al.] // Program and abstracts of the American Society of Clinical Oncology 38th Annual Meeting, 2002, May 18-21, Orlando, Florida. – Abstr. 1216.
22. PORT meta-analysis trialists group: postoperative radiotherapy in non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomized controlled trials // *Lancet.* – 1998. – Vol.352. – P. 257-263.
23. Prolonged intermittent adjuvant chemotherapy with CCNU and hydroxyurea after resection of carcinoma lung / T. W. Shields [et al.] // *Cancer.* – 1982. – Vol. 50. – P. 1713–1722.
24. Scbrump, D. Cardiopulmonary bypass for extended resection of thoracic malignancies / D. Scbrump // *Advanced therapy in thoracic surgery* / R. Franco, J. Putanam; ed.B. C. Decker. – 1998. – P.238-246.
25. Shields, T. W. Bronchocarcinoma treated by adjuvant cancer chemotherapy / T. W. Shields, C. D. Robinette, R. J. Keehn // *Arch. Surg.* – 1974. – Vol. 109. – P. 329–331.
26. Significance of metastatic disease in subaortic lymph nodes / G. A. Patterson [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 1987. – Vol. 43. – P. 155–159.
27. Slack, H. H. Bronchogenic carcinoma: nitrogen mustard as a surgical adjuvant and factors influencing survival. University Surgical Adjuvant Lung Cancer Project / H. H. Slack // *Cancer.* – 1970. – Vol. 25. – P. 987–993.
28. Randomized clinical trial of adjuvant chemotherapy with paclitaxel and carboplatin following resection in stage IB non-small cell lung cancer (NSCLC) Report of Cancer and Leukemia Group B (CALGB) Protocol 9633 / G. Strauss [et al.] // *Proc. ASCO.* – 2004. – Vol.23, N 17. – Abstr. 7019.
29. The impact of surgical adjuvant thoracic radiation therapy for patients with nonsmall cell lung carcinoma with ipsilateral mediastinal lymph node involvement / T. E. Sawyer [et al.] // *Cancer.* – 1997. – Vol. 80. – P. 1399–1408.
30. Extended resection of the left atrium, great vessels, or both for lung cancer / R. Tsuchiva [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 1994. – Vol.57. – P.960-965.
31. Van Houtte, P. Limites et perspectives de la radiotherapie postoperative dans le cancer bronchique / P. Van Houtte, F. Mornex, P. Rocmans // *Cancer Radiother.* – 1998. – Vol. 2. – P. 252–259.
32. Van Houtte, P. Postoperative irradiation for lung cancers: indications, technical issues and perspectives (meeting abstract) / P. Van Houtte // *International Congress of Radiation Oncology, 1993, Japan, June 21–25.* – P. 143.
33. Weisenburger, T. H. The Lung Cancer Study Group. Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung /

T. H. Weisenburger, M. Gail // N. Engl. J. Med. – 1986. – Vol. 315. – P. 1377–81.3.

34. A prospective randomized trial of adjuvant vinorelbine (VIN) and cisplatin (CIS) in

completely resected stage IB and II non-small cell lung cancer (NSCLC) Intergroup JBR.10 / T. Winton [et al.] // Proc. ASCO. – 2004. – Vol. 23, N 17. – Abstr. 7018.

Поступила 31.01.2007г.