

УДК 615.7:615.849:616.24-089-006.66

АДЬЮВАНТНАЯ ТЕРАПИЯ АДЕНОКАРЦИНОМЫ ЛЕГКОГО

© 2012 г. Ю.Н. Лазутин, С.А. Зинькович, С.З. Карташов, Г.З. Сергостьяни, С.П. Пыльцин, С.Н. Кабанов

Ростовский научно-исследовательский онкологический институт,
14 линия, 63, г. Ростов н/Д, 344037,
rnoi@list.ru

Rostov Research Cancer Institute,
14 line, 63, Rostov-on-Don, 344037,
rnoi@list.ru

В данное нерандомизированное клиническое исследование было включено 247 пациентов с аденокарциномой легких, радикально прооперированных в отделении торакальной хирургии Ростовского научно-исследовательского онкологического института с октября 1995 по ноябрь 2010 г. Из всех пациентов 86 (34,8 %) было проведено только хирургическое лечение, 64 больных (25,9 %) получили адъювантную радиотерапию, и 97 (39,2 %) была проведена адъювантная химиотерапия. Средний срок наблюдения составил 42 мес. Адъювантная химиотерапия достоверно улучшает 5-летнюю общую выживаемость радикально оперированных больных со 2-3А стадиями аденокарциномы легкого на 15 %, а в группе с 3А стадией – на 17,2 % по сравнению с хирургическим лечением.

Ключевые слова: адъювантная химиотерапия, адъювантная радиотерапия, рак легкого, аденокарцинома.

This nonrandomized clinical trial were enrolled 247 patients with lung adenocarcinoma after radical surgical resection of the tumor in thorax surgery branch of the Rostov-on-Don Scientific Research Institute of Oncology between of October 1995 for November 2010 year. Of the all patients 86 (34,8 %) received surgery treatment alone, 64(25,9 %) were assigned to receive adjuvant radiotherapy and 97(39,2 %) were assigned to receive adjuvant chemotherapy. The median duration of follow-up was 42 months. Adjuvant chemotherapy reliably improves the 5-year overall survival of radical operated patients with 2-3 stages of lung adenocarcinoma at 15 %, and in group 3A stage by 17.2 % compared with surgical treatment.

Keywords: adjuvant chemotherapy, adjuvant radiotherapy, lung cancer, adenocarcinoma.

Рак легкого – одно из распространенных злокачественных новообразований. В России в 2007 г. выявлено 57 175 новых случаев этого заболевания. В структуре онкологической патологии мужского населения рак легкого прочно занимает 1-е ранговое место в возрастной группе 45–84 года, уступая первенство раку предстательной железы в возрастной группе старше 85 лет, составляя 20,9 %. В структуре заболеваемости злокачественными опухолями женского населения в 2007 г. рак легкого занимал 9-е ранговое место и на его долю приходилось 3,9 % [1]. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), включающий аденокарциному, плоскоклеточ-

ную карциному и крупноклеточную карциному, наблюдается в 80–85 % всех злокачественных эпителиальных опухолей легких. В последние годы отмечается увеличение удельного веса аденокарциномы (АК) среди других гистологических форм НМРЛ до 54–79 % [2–4]. Отдаленные результаты хирургического лечения АК весьма вариабельны, но остаются малоудовлетворительными, так 5-летняя общая выживаемость при 1-й стадии составляет 43–60 %, при 2-й стадии – 18–34, при 3А стадии – 6–18 % [5–7]. Хотя адъювантная химиотерапия (аХТ) стала применяться с середины 70-х гг. XX в., её роль в лечении резектабельного НМРЛ так же, как и

адьювантной лучевой терапии, длительное время оставалась противоречивой. Только в 1995 г. в метаанализе, предпринятом Non-small Cell Lung Cancer Collaborative Group, на основании изучения отдаленных результатов лечения 4 357 больных было сделано заключение о благоприятном влиянии аХТ платиносодержащими режимами на отдаленные результаты, выразившееся в 13 % снижении риска смерти, абсолютном 3 % увеличении 2-летней и 5 % увеличении 5-летней общей выживаемости [8]. В 2006 г. были собраны и изучены индивидуальные данные 4 584 пациентов из 5 клинических рандомизированных исследований по применению платиносодержащих режимов аХТ (ALPI, ANITA, BLT, IALT и JBR 10), предпринятых после 1995 г. Установлено, что 5-летняя общая выживаемость статистически достоверно лучше на 4,2 % ($p < 0,005$) в группе больных, получивших аХТ. Эффективность аХТ зависит от стадии заболевания, улучшая отдаленные результаты лечения пациентов со 2 и 3-й стадиями НМРЛ, и не зависит от комбинации цитотоксиков: винорельбин или этопозид, или митомицин С [9]. Несмотря на то, что аХТ больных с резектабельным НМРЛ предоставляет скромное увеличение выживаемости, она признана стандартом помощи радикально оперированным пациентам со 2 и 3А стадиями НМРЛ [10]. В Канаде в период с 2003 по 2006 г. количество наблюдений с использованием аХТ возросло со 7 до 31 %. В 2004–2006 гг. аХТ применялась у 60 % больных со 2 и 3А стадиями НМРЛ [11]. В период с 2007 по 2009 г. аХТ проводилась 25 % пациентов с 1В стадией, 54 % – со 2 стадией и 38 – с 3А стадией, кроме того, аХТ проведена 10 % больных со 2 стадией и 31 % с 3А стадией НМРЛ [3]. В отличие от рандомизированных исследований, проводимых в «строгих» рамках дизайна, на повседневное использование аХТ влияют такие факторы, как предпочтения врачей, информированное согласие или отказ пациентов, тяжесть побочных токсических реакций и качество жизни, фармакоэкономическая ситуация [10]. Тем не менее дальнейшее улучшение выживаемости связывается с широким внедрением результатов клинических исследований, а ожидаемая выгода видится ещё большей при снижении «недоиспользования» возможностей адьювантного лечения в повседневной практике [11].

Цель исследования – изучить отдаленные результаты лечения АК легкого 1–3А стадии с нерандомизированным назначением различных вариантов адьювантной терапии, определить роль каждого варианта лечения по влиянию на общую выживаемость.

Материалы и методы

В исследование включено 247 радикально оперированных больных с 1–3А стадией АК легкого, находившихся на лечении в торакальном отделении Ростовского НИИ онкологии с октября 1995 г. по ноябрь 2010 г., т.е. с момента начала активного использования аХТ. Средний возраст пациентов составил 61,5 года, мужчин – 163 (66 %), женщин – 84 (34 %). Стратификация по стадиям TNM осуществлялась в соответствии с рекомендациями AJCC 2003: 1-я стадия имела место у 20 (8,1 %) больных; 2-я стадия – у 85 (34,3 %); 3А стадия – у 142 (57,4 %). Центральная форма заболевания наблюдалась

в 50 (20,2 %) случаях, периферическая – в 197 (79,8 %). Только хирургическое лечение было проведено 86 (34,8 %) пациентам, хирургическое с адьювантной лучевой терапией – 64 (21,5 %), хирургическое с адьювантной химиотерапией – 90 (36,4 %), хирургическое с последовательной адьювантной химиолучевой терапией – 7 (2,8 %). Последние две группы были объединены, так как предварительный анализ показал преимущества использования аХТ. В целом формирование сравниваемых групп (табл. 1) под влиянием вышеперечисленных факторов происходило случайным образом, следствием которого стала их вполне определенная неоднородность.

Из представленных данных видно, что в группе хирургического лечения преобладали больные более старшего возраста. В группе с лучевой терапией преобладали более молодые пациенты с меньшей распространенностью опухолевого процесса, что, по-видимому, и предопределило выбор этого варианта лечения. Характеристика третьей группы отражает современные взгляды на показания к проведению аХТ, достаточно четко сформулированные в последнее десятилетие.

Полная лимфодиссекция или медиастинальная лимфаденэктомия предусматривает удаление предаторальных, ретрокавадных, паратрахеальных, правых трахеобронхиальных или слева субаортальных, ретротрахеальных, бифуркационных, паразофагеальных или парааортальных и лимфатических узлов легочной связки. Частичная лимфодиссекция предусматривает удаление доступных медиастинальных лимфатических узлов, а в ряде наблюдений, особенно при выполнении сублобарных резекций, удаление отдельных увеличенных лимфатических узлов. Послеоперационная дистанционная гамма-терапия проводилась в режиме конвенционального фракционирования РОД = 2 Гр. 5 раз в неделю до СОД = 40 Гр. Лечение начиналось через 3–4 нед. после операции. После сублобарных резекций легкого облучалось ложе опухоли по линии механического шва в легком, корень легкого и средостение; после лобэктомий в поле облучения включался корень легкого и средостение; после пневмонэктомии радиотерапии подвергалось средостение с экранированием корня контралатерального легкого. Адьювантная ХТ проводилась по трем режимам: 1) САР (цисплатин 25 мг/м²+доксорубин 30 мг/м²+циклофосфамид 400 мг/м² внутривенно в 1 и 8-й дни), интервал между курсами 3 нед.; 2) ЕР (цисплатин – 75 мг/м² внутривенно в 1-й день+этопозид 100 мг/м² внутривенно в 1, 3 и 5-й дни), интервал между курсами 3 нед.; 3) РС (цисплатин 75 мг/м² внутривенно + паклитаксел 175 мг/м² внутривенно в течение 3-часовой инфузии в 1-й день), интервалы между курсами 4 нед. Всего планировалось проведение 4 курсов, но не всем больным выполнена запланированная аХТ. Лечение в режиме САР проведено 37 (38,1 %) больным, из них 2 курса получили 21 (56,7 %), 3 курса – 12 (32,4 %), 4 курса – 4 (10,8 %). Химиотерапия в режиме ЕР использована в 40 (41,2 %) наблюдениях, из них 2 курса – в 14 (35 %) случаях, 3 курса – в 11 (27,5 %) и 4 курса – в 15 (37,5 %). По режиму РС лечение получили 10 (10,3 %) пациентов, 2 курса проведено 8, а 4 курса – только 2.

Выживаемость вычислялась по методу Kaplan-Meier со дня выполнения операции до дня смерти или для живущих больных до дня последнего посещения,

различия между группами сравнивались посредством log-rank test. Значение $p < 0,05$ считалось статистически достоверным. Медиана наблюдения составила 42 мес.

Таблица 1

Распределение больных по основным прогностическим критериям, абс. (%)

Характеристика	Хирургическое лечение, n=86	Хирургическое + радиотерапия, n=64	Хирургическое + химиотерапия, n=97	Характеристика всех групп, n=247
Возраст средний, лет	67	56	62	61,5
40–49	12 (14)	19 (29,7)	13 (13,4)	44 (17,8)
50–59	17 (19,7)	19 (29,7)	57 (58,7)	93 (37,6)
60 и старше	57 (66,3)	26 (40,6)	27 (27,8)	110 (44,5)
Пол				
мужской	51 (59,3)	41 (64)	71 (73,2)	163 (66)
женский	35 (40,7)	23 (36)	26 (26,8)	84 (34)
PS ECOG				
0	41 (47,6)	43 (67,2)	49 (50,5)	133 (53,8)
1	42 (48,8)	20 (31,2)	48 (49,5)	110 (44,5)
2	3 (3,5)	1 (1,6)	0	4 (1,6)
Критерий T				
T1	17 (19,8)	20 (31,2)	15 (15,4)	52 (21)
T2	30 (34,8)	21 (32,8)	43 (44,3)	94 (38)
T3	39 (45,4)	23 (35,9)	39 (40,2)	101 (40,8)
Критерий N				
N1	51 (59,3)	53 (82,8)	52 (53,6)	156 (63,1)
N2	23 (26,7)	3 (4,7)	45 (46,4)	64 (25,9)
Критерий G				
G1	14 (16,2)	13 (20,3)	15 (15,4)	42 (17)
G2	54 (62,7)	30 (46,8)	51 (52,6)	135 (54,6)
G3	18 (21)	21 (32,8)	31 (31,9)	70 (28,4)
Стадии TNM				
1	12 (13,9)	8 (12,5)	0	20 (8,1)
2	24 (27,9)	30 (46,8)	31 (32)	85 (34,3)
3A	50 (58,2)	26 (40,6)	66 (68)	142 (57,4)
Пневмонэктомия	22 (25,6)	26 (40,6)	38 (39,1)	86 (34,8)
Лобэктомия	49 (56,9)	21 (32,8)	49 (50,5)	119 (48,1)
Сублобарные резекции	15 (17,4)	17 (26,5)	10 (10,3)	42 (17)
Тип лимфодиссекции				
полная	51 (59,3)	44 (68,7)	65 (67)	160 (64,7)
частичная	35 (40,7)	20 (31,3)	32 (33)	87 (35,3)

Результаты

Адьювантное лучевое лечение было проведено всем пациентам, в то время как, запланированная аХТ была выполнена 21 (21,6 %) из 97 больных. Очевидно, что низкая выполняемость планируемой

терапии прежде всего связана с отказом пациентов от продолжения лечения вследствие плохого качества жизни, обусловленного развитием клинически значимых побочных токсических реакций, сравнительная характеристика которых представлена в табл. 2.

Таблица 2

Побочные токсические реакции проводимого лечения, %

Осложнение и степень их тяжести	Адьювантная лучевая терапия, n=64			Адьювантная химиотерапия, n=97		
	2-я ст.	3-я ст.	4-я ст.	2-я ст.	3-я ст.	4-я ст.
Лейкопения	28	–	–	40,2	37,1	2,1%
Гранулоцитопения	9,3	–	–	59,7	14,4	3,1%
Анемия	3,1	–	–	14,4	4,1	–
Тромбоцитопения	–	–	–	13,4	1,03	–
Тошнота/рвота	17,2	–	–	32	12,3	–
Алоpecia	–	–	–	61	11,3	–
Эзофагиты	12,5	4,7	–	3,1*	1,03*	–
Пневмониты	7,8	4,7	1,5	3,1*	–	–

* – осложнения наблюдались в группе больных, которым проводилось адьювантное последовательное химиолучевое лечение.

Данные табл. 2 свидетельствуют о том, что аХТ характеризовалась высокой гематологической токсичностью, клиническими проявлениями которой были повышенная утомляемость и выраженная слабость. В двух наблюдениях отмечено развитие фебрильной нейтропении, потребовавшей интенсивной терапии, с благоприятным исходом. Другое существенное отрицательное влияние на состояние пациентов, несмотря на проведение антиэметической терапии, оказывал весьма выраженный диспептический синдром. Больным с клиникой радиационного эзофагита лучевая терапия была досрочно прекращена. Клинические проявления пневмонита в виде нарастания дыхательной недостаточности на фоне умеренно выраженного

общего воспалительного синдрома и характерных рентгенологических изменений легочной ткани наблюдались через 3–4 мес. после завершения лечения. В группе лучевой терапии токсические реакции были значительно менее выражены. Радиационный эзофагит обычно развивался по завершении лечения и быстро купировался после начала симптоматического лечения. Клинически значимые радиационные пневмониты, как и в предыдущей группе, носили отсроченный характер, в одном наблюдении с летальным исходом через 4 мес. после пневмонэктомии.

Отдаленные результаты в зависимости от стадии заболевания и характера проведенного лечения представлены в табл. 3 и 4.

Таблица 3

Пятилетняя общая выживаемость больных со 2-й стадией (T1N1M0 и T2N1M0) аденокарциномы легкого

Вид лечения	Медиана выживаемости, мес.	Выживаемость, абс.(%)				
		12 мес.	24 мес.	36 мес.	48 мес.	60 мес.
Хирургическое, n=24	31	17 (70,8)	13 (54)	11 (45,8)	9 (37,5)	5 (20,8)
Хирургическое +ЛТ, n=30	36	23 (76)	20 (60)	15 (50)	11 (36)	6 (20)
Хирургическое +ХТ, n=31	42	25 (80,6)	20 (64,5)	17 (54,8)	14 (45,1)	11 (32,2)*

* – $p = 0,065$ – тенденция к улучшению 5-летней выживаемости в сравнении с 1 и 2-й группами.

Как видно из таблицы, к 5-летнему сроку наблюдения выявлена тенденция к улучшению общей выживаемости в группе больных, получивших аХТ, медиана выживаемости – 42 мес. в этой группе достигла существенных различий в сравнении с группой хирургического лечения – 31 мес. ($p=0,065$). Каких-либо

различий в результатах хирургического лечения и хирургического лечения с послеоперационной лучевой терапией не обнаружено. Таким образом, адъювантная лучевая терапия не влияет на отдаленные результаты лечения радикально оперированных больных со 2-й стадией АК легкого.

Таблица 4

Пятилетняя общая выживаемость больных с 3А стадией (T3N1M0, T2N2M0, T3N2M0) аденокарциномы легкого

Вид лечения	Медиана выживаемости, мес.	Выживаемость, абс.(%)				
		12 мес.	24 мес.	36 мес.	48 мес.	60 мес.
Хирургическое, n=50	18	33 (66)	19 (38)	9 (18)	9 (18)	5 (10)
Хирургическое, + ЛТ n=26	34	21 (81)	16 (61)	12 (46)*	8 (31)	5 (19)
Хирургическое, + ХТ n=66	32	51(77,2)	38 (57)	26 (39)*	21(32)	18 (27,2)#

– $p < 0,05$ – статистически достоверное улучшение 5-летней общей выживаемости в сравнении с группой хирургического лечения; * – $p < 0,05$ – статистически достоверное улучшение 3-летней общей выживаемости в сравнении с группой хирургического лечения.

Несколько иные взаимоотношения выявляются при анализе отдаленных результатов лечения 3А стадии АК легкого. Отмечено увеличение 5-летней общей выживаемости до 27,2 % в группе больных, получивших аХТ, по сравнению с группой хирургического лечения – 10 % ($p < 0,05$) и медианы выживаемости до 32 мес. против 18 ($p=0,056$). Не обнаружено существенных различий в результатах лечения между группами с адъювантной терапией. Трехлетняя общая выживаемость составила 46 % в радиотерапевтической группе и 39 % – в химиотерапевтической. Только к 5-летнему периоду наблюдения обозначилась тенденция к улучшению выживаемости больных, которым проводилась аХТ, на 8,2 %

(27,2 % против 19) ($p=0,07$). Обращают особое внимание статистически достоверные отличия в 3-летней общей выживаемости и пациентов радиотерапевтической группы (46 %) по сравнению с хирургической группой, в которой этот показатель составил 18 % ($p < 0,05$). Создается впечатление, что адъювантная лучевая терапия способствует улучшению результатов лечения, однако, не исключен артефакт, связанный с неоднородностью сравниваемых групп по возрасту больных и небольшим числом наблюдений.

Обобщенные отдаленные результаты лечения радикально оперированных пациентов с 2–3А ст. АК легкого представлены в табл. 5.

Таблица 5

Пятилетняя общая выживаемость больных со 2 и 3А стадиями аденокарциномы легкого

Вид лечения	Медиана выживаемости, мес.	Выживаемость, абс.(%)				
		12 мес.	24 мес.	36 мес.	48 мес.	60 мес.
Хирургическое n=74	24,5	50 (67,5)	34 (46)	23 (31)	21 (28,3)	11 (14,8)
Хирургическое + ЛТ n=56	35	43 (76,7)	35 (62,5)	26 (46,4)	18 (32,1)	10 (17,8)
Хирургическое +ХТ n=97	37	76 (78,3)	59 (60,8)	47 (48,7)	37 (38,1)	29(29,8)*

* – $p < 0,05$ – статистически достоверное улучшение 5-летней общей выживаемости в сравнении с группой хирургического лечения.

Представленные данные демонстрируют достоверное увеличение 5-летней общей выживаемости на 15 % в химиотерапевтической группе больных: 29,8 % по сравнению с группой хирургического лечения – 14,8 % ($p < 0,05$). Сравнительная оценка 5-летней общей выживаемости с группой радиотерапии выявила тенденцию к увеличению последней на 12 % в группе пациентов, получивших аХТ ($p = 0,059$).

Из вышеизложенного можно сделать следующие выводы:

1. Адювантная химиотерапия достоверно улучшает 5-летнюю общую выживаемость радикально оперированных больных со 2–3А стадиями аденокарциномы легкого на 15 %, а в группе с 3А стадией – на 17,2 % по сравнению с хирургическим лечением.

2. Адювантная химиотерапия в группе пациентов со 2-й стадией аденокарциномы легкого обеспечивает тенденцию к увеличению 5-летней общей выживаемости на 12 % сравнительно с группами хирургического и адювантного лучевого лечения.

3. Адювантная лучевая терапия достоверно улучшает 3-летнюю общую выживаемость в группе больных с 3А стадией заболевания на 28 % по сравнению с хирургическим лечением. При изучении 5-летних результатов не отмечено позитивного влияния лучевой терапии на выживаемость как при 2-й, так и при 3А стадиях аденокарциномы легкого.

4. Токсичность адювантной химиотерапии была достоверно выше, чем радиотерапии, но хорошо управляемой и переносимой при редукции количества курсов, поэтому её выполнимость составила 21,6 %.

5. Проведение адювантной химиотерапии показано всем больным со 2-й и 3А стадиями аденокарциномы легкого. Показания к проведению лучевого лечения должны быть ограничены наблюдениями с массивным поражением лимфатических узлов средостения после выполнения органосохраняющих операций.

Примечание. ALPI – Adjuvant Lung Project Italy, ANITA – Adjuvant Navelbine International Trialist Association, BLT – Big Lung Trial, IALT – International Adjuvant Lung Trial, JBR.10 – protocol of National Cancer Institute of Canada PS ECOG – performance status Easting Cancer Oncology Group.

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2007 г. // Вестн. РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2009. Т. 20, № 3 (прил.1). С. 54.
2. Коваленко В.Л. Современные возможности диагностики, лечения и прогноза железистого рака легкого: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. Ростов н/Д, 2007. 45 с.
3. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Рак легкого. М., 2009. С. 346.
4. Особенности клинического течения и прогноз хирургического лечения аденокарциномы легкого / С.Г. Чилингарианц [и др.] // Прогностические факторы в онкологии: сб. ст. / под ред. акад. ПАМН Ю.С. Сидоренко. М., 2004. С. 337–345.
5. Adoption of adjuvant chemotherapy for non-small-cell lung cancer. A population-based outcome study / C.M. Booth [et al.] // J. Clin. Oncol. ASCO Annual Meeting Proceedings. 2010. Vol. 28, № 15S.
6. A randomized phase 2 trial of adjuvant chemotherapy with docetaxel (DOC) plus cisplatin (CIS) versus paclitaxel (PAC) plus carboplatin (CAR) in patients with completely resected non-small-cell lung cancer (NSCLC): Safety and feasibility data from Trial TORO 0503 / K. Kubota [et al.] // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27, № 15S.
7. Use adjuvant chemotherapy in Non-small cell Lung Cancer in Routine Practice / C. Massard [et al.] // J. Thorac. Oncol. Dec. 2009 Vol. 4, is. 12. P.1504–1510.
8. 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 randomized clinical trials // Br. Med. J. 1995. Vol. 311. P. 899–909.
9. Lung Adjuvant Cisplatin Evaluations (LACE): A pooled analysis of the five randomized clinical trials including 4,584 patients / J.P. Pignon [et al.] // J. Clin. Oncol. 2006. Vol. 24, № 18S.
10. Randomized phase 2 trial of the biweekly schedule of adjuvant chemotherapy with carboplatin plus paclitaxel versus carboplatin plus gemcitabine in patients with non-small-cell Lung Cancer (NSCLC) / K. Sugio [et al.] // J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 15S.
11. Utilization of adjuvant therapy among completely resected non-small-cell lung cancer (NSCLC) patients in the National Comprehensive Cancer Network (NCCN) Outcomes Databased Project / R. Zomoza [et al.] // J. Clin. Oncol. 2010. Vol. 28, № 15S.