

Nesmulkiažstelinio plaučių vėžio IIIA stadijos sudėtinio gydymo rezultatai

Results of combined treatment of non-small lung cancer in stage IIIA of disease

Algirdas Jackevičius, Saulius Cicėnas, Vladas Vencevičius, Arnoldas Krasauskas,
Teresė Pipirienė-Želvienė, Romualdas Mickevičius

Vilniaus universiteto Onkologijos institutas, Santariškių g. 1, LT-08660 Vilnius

El. paštas: algirdasj@is.lt

Vilnius University, Institute of Oncology, Santariškių str.1, LT-08660 Vilnius, Lithuania

E-mail: algirdasj@is.lt

Tikslas

Išanalizuoti sergančiųjų IIIA stadijos nesmulkiažsteliniu plaučių vėžiu sudėtinio gydymo (operacija ir chemoterapija, spindulinė terapija) vėlyvuosius rezultatus.

Ligoniai ir metodai

Vilniaus universiteto Onkologijos instituto Torakalinės chirurgijos ir onkologijos skyriuje nuo 1994 iki 2005 metų buvo gydyta 1251 ligonis, sergantis nesmulkiažsteliniu plaučių vėžiu. Jie buvo operuoti. Iš šių ligonių 838 atvejais buvo diagnozuotas plokščialąstelinis vėžys, 394 – liaukinis, 15 – stambių ląstelių, 3 – šviesių ląstelių karcinoma. IIIA stadijos plokščialąstelinis vėžys buvo diagnozuotas 410 ligonių, 140 – adenokarcinoma, 6 – stambių ląstelių vėžys. Iš šios grupės 77 ligoniai, sergantys IIIA stadijos plaučių nesmulkiažsteliniu vėžiu, buvo įtraukti į klinikinį tyrimą ir, atsitiktiniu būdu juos suskirsčius, buvo tiriama papildomo gydymo (chemoterapijos, spindulinės terapijos) vaidmuo operuotų ligonių vėlyviems rezultatams. Kontrolinėms grupėms buvo priskirti 85 operuoti ligoniai, kurie gydyti papildomai. Keturios ligonių grupės buvo tiriamosios: I grupės 30 ligonių po operacijos gavo adjuvantinę chemoterapiją, II grupės 9 ligoniams buvo taikyta priešoperacinė spindulinė terapija, III grupės 25 ligoniai gavo indukcinę chemoterapiją, IV grupės 13 ligonių taip pat taikyta chemoterapija prieš operaciją, o po operacijos ir chemoterapijos dar taikyta spindulinė terapija.

Rezultatai

Vsų tiriamųjų grupių ligonių vidutinė gyvenimo trukmė buvo didesnė negu tik operuotų ligonių. Antros grupės ligonių, kurie prieš operaciją gavo spindulinę terapiją, vėlyvieji gydymo rezultatai buvo geresni negu tik operuotų ligonių. Tačiau palyginus vėlyvus gydymo rezultatus su tais atvejais, kai ligoniai gavo neoadjuvantinę ir adjuvantinę chemoterapiją, švitintų ligonių vėlyvieji gydymo rezultatai buvo prastesni, jų vidutinė gyvenimo trukmė mažesnė.

Išvados

Papildomas gydymas pagerina plaučių nesmulkiąstelinio IIIA stadijos vėžio vėlyvuosius gydymo rezultatus. Jei nesmulkiąstelinis plaučių vėžys yra IIIA ligos stadijos, patariama taikyti neoadjuvantinę ir adjuvantinę chemoterapiją. Po operacijos nustačius daugines tarpuplaučio limfmazgių metastazes, po adjuvantinės chemoterapijos reikia taikyti spindulinę terapiją į tarpuplaučio sritį.

Pagrindiniai žodžiai: plaučių nesmulkiąstelinis IIIA stadijos vėžys, neoadjuvantinė ir adjuvantinė terapija

Objective

Analysis of the follow-up results in patients with non-small lung cancer in stage IIIA of the disease, who received a combined treatment (surgery + chemotherapy, radiotherapy).

Patients and methods

At Thoracic Surgery Department of the Institute of Oncology of Vilnius University, from 1994 to 2005, 1251 patients (pts) with non-small lung cancer were operated on. 838 pts had squamous cell carcinoma, 394 adenocarcinoma, 15 large cell carcinoma, 3 clarocellular carcinoma. In stage IIIA of the disease, 410 pts had squamous cell carcinoma, 140 adenocarcinoma, 6 large cell carcinoma. This is a randomized study of combined treatment (surgery + chemotherapy, radiotherapy) of 77 pts with non-small cell carcinoma. 85 pts were in control groups. These pts before and after surgery did not receive any adjuvant therapy. Four groups of pts were investigated: 30 pts of group I received adjuvant chemotherapy, 9 pts of group II received preoperative radiotherapy, 25 pts of group III received neoadjuvant chemotherapy, 13 pts of group IV before surgery were treated with chemotherapy and after operation received chemotherapy and radiotherapy.

Results

The mean survival of pts in the four groups was better than in the control groups. The follow-up results of treatment of pts who received neoadjuvant and adjuvant therapy were satisfactory. The results of treatment of pts who received preoperative radiotherapy were moderate. Pts of group II lived less than pts who were treated with neoadjuvant and adjuvant chemotherapy.

Conclusions

Adjuvant therapy of non-small cell carcinoma in stage IIIA of the disease improved the follow-up results of treatment. Neoadjuvant and adjuvant chemotherapy can be recommended as an adjuvant therapy in cases of non-small cell carcinoma in stage IIIA of the disease. In the cases multiplex metastases of mediastinum lymph nodes radiotherapy can be recommended after adjuvant chemotherapy.

Key words: non-small cell lung carcinoma in stage IIIA, neoadjuvant and adjuvant therapy

Išvadas

Plaučių vėžys yra viena dažniausių onkologinių ligų Lietuvoje. 2005 metais buvo užregistruoti 1578 nauji plaučių vėžio atvejai. Ši onkologinė liga buvo diagnozuota 1301 vyrui ir 277 moterims, vyrų sergamumo rodiklis buvo 81,7, o moterų – 15,2 iš 100 000 gyventojų. Pagal ligos stadiją vyrai pasiskirstė taip: I stadija – 98 ligoniai (7,5%), II stadija – 155 (11,9%), III stadija – 462 (35,5%), IV stadija – 420 (32,3%), 166 atvejais ligos išplitimas nenurodytas. Moterų sergamumas plaučių vėžiu pagal ligos stadiją buvo panašus į vyrų: I ligos stadija nustatyta 21 (7,6%) ligonei, II stadija – 33 (11,9%), III stadija – 75 (27,1%), IV stadija – 103 (37,2%) ir 45 atvejais ligos sta-

dija nenurodyta [1]. Šie mūsų pateikti plaučių vėžio statistiniai duomenys patvirtina teiginį, kad dauguma ligonių sirgo vėžiu, išplitusiu į sritinius limfmazgius.

Esant nesmulkiąstelinio plaučių vėžio IIIA stadijai, dažniausiai diagnozuojamos metastazės tarpuplaučio limfmazgiuose, todėl operacijos radikalumas neretai esti abejotinas. Tačiau ne visuomet prieš operaciją pavyksta nustatyti metastazių pažeistus tarpuplaučio limfmazgius. Nuodugnai morfologiškai ištyrus pirminį naviką, bronchopulmoninius ir tarpuplaučio limfmazgius, planuojama adjuvantinė terapija. Ankstesniais metais dažniausiai ligoniams buvo taikoma spindulinė terapija į tarpuplaučio sritį, o per pastaruosius dešimt metų, atsiradus efektyviems preparatams nuo vėžio (cisplatinos junginiai), pir-

menybė buvo suteikta chemoterapijai. Ši mūsų teiginį patvirtina ir kiti autoriai [2]. Mes dalyvavome tarptautiniame klinikiniam plaučių vėžio adjuvantinės terapijos tyrime, kurį organizavo Prancūzijos *Gustave Roussy* onkologijos institutas ir kuriame dalyvavo 33 įvairių šalių gydymo įstaigos [3]. Toliau tęsėme savo klininius tyrimus taikydami neoadjuvantinę ir adjuvantinę terapiją nesmulkialąsteliniam plaučių vėžiui gydyti.

Ligoniai ir metodai

Vilniaus universiteto Onkologijos instituto Krūtinės chirurgijos ir onkologijos skyriuje nuo 1994 iki 2005 metų buvo gydomas 1251 ligonis, sergantis nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu. Jie buvo operuoti. Iš jų 838 ligoniams buvo diagnozuotas plokščialąstelinis vėžys, 394 – adenokarcinoma, 15 – stambių ląstelių vėžys, 3 – šviesių ląstelių vėžys. IIIA stadijos plokščialąstelinis vėžys buvo diagnozuotas 410 ligonių, šiai stadijai priklausė 140 liaukinio vėžio atvejų, 6 ligoniai sirgo stambių ląstelių vėžiu. Buvo atlikti atsitiktinių imčių klinikiniai tyrimai taikant neoadjuvantinę ir adjuvantinę terapiją ligoniams, sergantiems nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu. Pirmą tiriamąją klinikinę grupę sudarė 30 ligonių, kuriems buvo pašalintas pirminis navikas su sritiniais limfmazgiais. Šios grupės ligoniai po operacijos buvo gydyti antinavikinių preparatų infuzijomis: cisplatinos po 80 mg/m² (1, 22, 43, 64 dienomis) ir vinblastino 4 mg/m² (1, 8, 15, 22, 29 dienomis) ir po dviejų savaitių (43, 57, 71, 85 dienomis), skiriami keturi chemoterapijos ciklai. Po chemoterapijos, atlikus randomizaciją, ligoniams paskirta spindulinė terapija (40–50 Gy) į tarpuplaučio sritį. Kontrolinė

grupę sudarė 25 ligoniai, kurie po operacijos papildomai negydyti. Antros grupės 9 ligoniams prieš operaciją buvo taikoma spindulinė terapija: švitinimo laukas apėmė pirminį naviką ir 2 cm už jo. Suminė dozė sudarė 20 Gy (po 4 Gy per 5 paras). Trečią tiriamąją grupę sudarė 25 ligoniai, kurie prieš operaciją gavo du chemoterapijos ciklus: taksolio po 175 mg/m², o paskui karboplatinos – AUC pagal Kalverto formulę per 3 val. infuziją. Sumažėjus navikui > 50%, ligoniai buvo operuojami, o po operacijos buvo taikomi trys chemoterapijos ciklai. Tais atvejais, kai po neoadjuvantinės chemoterapijos negauta gydymo poveikio, buvo taikoma spindulinė terapija (50 Gy). Kontrolinę grupę sudarė 25 ligoniai, kurie papildomai negydyti. Ketvirtą tiriamąją grupę sudarė 13 ligonių, kuriems paskirta neoadjuvantinė ir adjuvantinė terapija, kuri skyrėsi nuo trečiosios grupės gydymo būdo tuo, kad buvo vartojami kiti antinavikiniai preparatai: mitomicino 6 mg/m² i/v pirmą dieną, ifosfamido 3000 mg/m² + mesna i/v pirmą dieną, cisplatinos 100 mg/m² i/v – antrą dieną. Pasiekus 50% naviko regresiją, ligoniai operuoti. Šešias savaites gydoma antinavikiniaisiais preparatais: skiriami trys chemoterapijos ciklai, tarp jų daroma trijų savaitių pertrauka. Baigus adjuvantinę chemoterapiją pagal randomizaciją vienai grupei buvo taikoma spindulinė terapija (50 Gy), o kita ligonių grupė paliekama stebėti. Kontrolinei grupei priskirta 20 ligonių, kurie prieš operaciją ir po operacijos papildomai negydyti. I ir II grupės ligonių pasiskirstymas atsizvelgiant į ligos stadiją, gydymo metodą ir vėžio histologinį tipą pateikiamas 1 lentelėje. III–IV grupės ligonių duomenys aprašyti 2 lentelėje. Kaip matyti iš lentelėse pateiktų duomenų, iš 77

1 lentelė. I–II grupės ligonių pasiskirstymas pagal pTNM klasifikaciją, gydymo metodus ir vėžio histologinį tipą

pTNM	Adjuvantinė chemoterapija	Tiktai operacija	Priešoperacinė spindulinė terapija	Tiktai operacija	Iš viso
T3N1M0	12	11	2	10	35
T2N2M0	11	9	5	11	36
T3N2M0	7	5	2	0	14
Operacijos tipas					
Pulmonektomija	20	10	6	10	46
Bilobektomija	2	1	0	0	3
Lobektomija	8	14	1	11	34
Segmentektomija	0	0	1	0	1
Torakotomija	0	0	1	0	1
Histologinis tipas					
Plokščialąstelinis	18	17	7	17	59
Liaukinis	11	8	2	4	25
Stambių ląstelių	1	0	0	0	1

2 lentelė. III–IV grupės ligonių pasiskirstymas pagal pTNM klasifikaciją, gydymo metodus ir vėžio histologinį tipą

pTNM	Neoadjuvantinė ir adjuvantinė chemoterapija	Tiktai operacija	Neoadjuvantinė ir adjuvantinė chemoterapija+spindulinė terapija	Tiktai operacija	Iš viso
T3N1M0	12	10	0	2	22
T2N2M0	0	0	7	6	13
T3N2M0	13	15	6	6	40
Operacijos tipas					
Pulmonektomija	10	12	6	8	36
Bilobektomija	6	8	0	0	14
Lobektomija	2	5	2	4	13
Torakotomija	0	0	2	0	2
Neoperuoti	7	0	3	2	12
Histologinis tipas					
Plokščialąstelinis	16	20	9	11	56
Liaukinis	7	3	3	3	16
Stambių ląstelių	2	2	1	0	5

3 lentelė. Pirmosios grupės ligonių vidutinė gyvenimo trukmė pagal naviko išplitimo laipsnį ir gydymo metodą

Naviko išplitimas	Operacija ir papildomas gydymas		Tiktai operacija	
	Ligonių skaičius	Gyvenimo trukmė mėn. ir 95% PI	Ligonių skaičius	Gyvenimo trukmė mėn. ir 95% PI
pTNM				
T3N1M0	11	22,3 (9,80÷34,81)	11	12,45(6,01÷18,9)
T2N2M0	12	13,5 (8,39÷18,8)	9	13,00(4,55÷21,4)
T3N2M0	7	24,3 (10,7÷37,9)	5	6,2 (0÷13,9)

4 lentelė. Antrosios grupės ligonių vidutinė gyvenimo trukmė pagal naviko išplitimo laipsnį ir gydymo metodą

Naviko išplitimas	Spindulinė terapija ir operacija		Tiktai operacija	
	Ligonių skaičius	Gyvenimo trukmė mėn. ir 95% PI	Ligonių skaičius	Gyvenimo trukmė mėn. ir 95% PI
pTNM				
T3N1M0	2	23,50 (0÷22,0)	10	9,55 (4,78÷14,3)
T2N2M0	5	10,80 (0÷22,6)	9	6,25 (1,01÷11,5)
T3N2M0	2	13,50 (0÷28,7)	0	

tiriamų ligonių 51-am buvo rastos metastazės tarpuplaučio limfmazgiuose, o iš kontrolinių grupių 85 ligonių metastazės tarpuplaučio limfmazgiuose rastos 54 asmenims.

Rezultatai

Pirmosios tiriamosios grupės vėlyvieji gydymo rezultatai pateikiami 3 lentelėje. Kaip matyti iš pateiktų lentelės duomenų, adjuvantinės chemoterapijos grupės ligoniai gyveno ilgiau negu asmenys, kurie buvo tik operuoti. Geri

vėlyvieji gydymo rezultatai buvo gauti esant navikiniam procesui pT3N2M0. Šių ligonių gyvenimo trukmė buvo 24,3 mėn. Tie ligoniai, kurie po operacijos papildomai negydyti, gyveno daug trumpiau – 6,2 mėn. Taip pat ligonių, gydytų spinduliniu būdu, vidutinė gyvenimo trukmė buvo didesnė negu tik operuotų ligonių. Ligoniai, turintys pT2N2M0, vidutiniškai gyveno 10,8 mėn., o tik operuoti asmenys – 6,25 mėn. (4 lentelė). Trečios grupės ligonių, gavusių prieš operaciją chemoterapiją,

vidutinė gyvenimo trukmė buvo $20,2 \pm 2$ mėn., o tiktai operuotų asmenų – $15,2 \pm$ mėn. Ketvirtos grupės, kurios ligoniai, be chemoterapijos, gavo ir spindulinę terapiją, vėlyvieji gydymo rezultatai dar neapskaičiuoti, nes po gydymo praėjo nedaug laiko. Iš 13 gydytų ligonių vienas mirė nuo erozinio kraujavimo, atsinaujinus navikui, kitiems dviem ligoniams yra ligos progresavimo požymių. Iš 14-os operuotų ligonių mirė trys. Tolsnis ligonių stebėjimas padės išsiaiškinti vėlyvuosius gydymo rezultatus.

Diskusija

Mūsų pateikti tiriamųjų grupių gydymo rezultatai patvirtina teiginį, kad ligoniams, sergantiems IIIA stadijos plaučių vėžiu, papildomas gydymas (chemoterapija, spindulinė terapija) pailgina gyvenimo trukmę. Šiuo metu dar diskutuojama, ar būtina visais atvejais, nustačius metastazių pažeistus limfmazgius N2, skirti spindulinę terapiją į tarpuplaučio sritį. Literatūroje skelbiama, kad infiltravus navikui krūtinės sieną, patariama taikyti spindulinę terapiją ir paskui galima atlikti radikalią operaciją [5]. Kai kurie autoriai rašo, kad vienkartinė 7–8 Gy apšvitinimo dozė gali sunaikinti 90% mikrometastazių iki 0,5 mm dydžio. Todėl prieita prie išvados, kad ši priešoperacinė švitinimo metodika sudaro sąlygas ablastiškai operuoti pažeistą plautį, o vėliau pratęsti spindulinę terapiją į tarpuplautį, radus metastazių pažeistus limfmazgius [6, 7]. Tačiau, kaip rašėme anksčiau, neoadjuvantinė ir adjuvantinė terapija užima pirmaujančią vietą skiriant papildomą gydymą. Dideli klinikiniai tyrimai, nagrinėjantys adjuvantinės terapijos vaidmenį gydant nesmulkialąstelinį vėžį, patvirtina teiginį, kad papildomas gydymas apie 15% pagerina vėlyvuosius gydymo rezultatus [2, 4]. Pastaraisiais metais literatūroje daugiausia rašoma apie indukcinę chemoterapiją, kuri pamažu išstumia priešoperacinę spindulinę terapiją. Priešoperacinė spindulinė terapija yra taikoma seniai, tačiau jos metodika keitėsi. Ankstesniais metais prieš operaciją autoriai taikė gydymą spinduliais skirdami smulkias frakcijas po 1,8–2 Gy iki suminės dozės 40–50 Gy. Tačiau per šį laikotarpį švitintame plautyje atsiranda plaučio audinio spindulinis pažeidimas, neretai – fibrozių pokyčių sveikame plau-

čio audinyje, todėl pooperaciniu laikotarpiu vystosi pūlinės komplikacijos [8, 9].

Dėl reikalingumo papildomai gydyti IIIA stadijos plaučių vėžį medicinos literatūroje nediskutuojama, tačiau nėra vienodos nuomonės, ar adjuvantinė terapija pailgina ligonių gyvenimo trukmę sergant I–II stadijos nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu. Japonų autoriai *Morio Ohta*, *Harubumi Kato* ir kt. atliko atsiktinių imčių klinikinius tyrimus, taikydami adjuvantinę chemoterapiją ligoniams, sergantiems I–II stadijos (T1N0M0, T2N0M0) plaučių adenokarcinoma. Autoriai rašo, kad adjuvantinė chemoterapija pailgina ligonių gyvenimo trukmę, ypač jei stadija IB [10]. Papildomas gydymas taip pat dažnai taikomas sergant IIB stadijos liga; jis taip pat pagerina vėlyvuosius gydymo rezultatus [11, 12]. Dar nėra vienodos nuomonės, ar po neveiksmingos priešoperacinės chemoterapijos (navikinio proceso regresija < 50%) tikslinga operuoti ligonius, sergančius plaučių nesmulkialąstelinio vėžio IIIA stadija, ar tęsti konservatyvų gydymą taikant spindulinę terapiją. Nesėkmingos indukcinės chemoterapijos atvejais mūsų klinikos gydymo taktika yra tokia: po chemoterapijos ligoniai gydomi spinduline terapija (50–60 Gy), o paskui kiekvienu atveju sprendžiama dėl chirurginio gydymo. Tiesa, yra aktyvių chirurgų, kurie operavo ligonius, sergančius IIIB stadijos plaučių vėžiu, kai navikas infiltruoja aplinkinius audinius ar organus (T4), tačiau radikalių operacijų pavyko atlikti tik nedaugeliui ligonių – iš 18-os tik keturiems [5]. Šiame straipsnyje aprašėme mūsų atliekamus klinikinius tyrimus gydant ligonius, sergančius IIIA stadijos plaučių vėžiu. Mes tikimės, kad sukauptę daugiau klinikinės medžiagos galėsime daryti svaresnes išvadas.

Išvados

1. Papildomas gydymas pagerina IIIA stadijos nesmulkialąstelinio plaučių vėžio vėlyvuosius gydymo rezultatus.
2. Jei nesmulkialąstelinis plaučių vėžys IIIA stadijos, patariama taikyti neoadjuvantinę ir adjuvantinę chemoterapiją.
3. Po operacijos nustačius daugines tarpuplaučio limfmazgių metastazes, po adjuvantinės chemoterapijos reikia taikyti spindulinę terapiją į tarpuplaučio sritį.

LITERATŪRA

1. Pagrindiniai onkologinės pagalbos rezultatai Lietuvoje. 2005 metai (The main results of cancer control in Lithuania. Transitional report 2005) Vilnius, 2006; p. 42.

2. The International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small – cell lung cancer. The New England Journal of Medicine 2004; 350(4): 351–60.

3. Thatcher N. Non-small cell lung cancer; systemic treatment; unanswered questions. In: 18th International Congress on Anti Cancer treatment. February 6–9, 2007; p. 110–115
4. Le Chevalier T, Pignon J, Bergman B, Kozłowski M, Orłowski T, Pirker R, Ciuleanu T, Sathler M, Jackevičius A. 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). *Lung Cancer* 2003; 41, (Suppl 2): 3.
5. Beltrami V. Neoadjuvant therapy for stage IIIA–IIIB non-small cell lung cancer. In: *Lung Cancer Frontiers in Science and Treatment*, ed. G. Motta, Grafica LP. Geenoa, 1994; p. 666–671.
6. Widom W. Preoperative irradiation of bronchial carcinoma. *Cancer* 1971; 28: 798.
7. Travis E, Tucker S. Isoeffect models and fractionated radiation therapy. *Biol Phys Int J Radiol Oncol Biol Phys* 1987; 13(2): 283–287.
8. Bromley L, Szur L. Combined radiotherapy and resection for carcinoma of the bronchus. *Lancet* 1955; 2: 937–941.
9. Bloedorn F, Cowley A, Cuccia C. Preoperative irradiation in bronchogenic carcinoma. *Amer J Roentgenol* 1964; 92(1): 77–87.
10. Ohta M, Kato H, Hata E et al. A randomized phase III trial of Adjuvant chemotherapy with UFT for completely resected pathological stage I (T1N0M0, T2N0M0) adenocarcinoma of lung. *Lung cancer* 2003; 41 (Suppl 2): 3.
11. Holmes EC, Gail M. Lung Cancer Group. Surgical adjuvant therapy for stage II and stage III adenocarcinoma and large cell undifferentiated carcinoma. *J Clin Oncol* 1986; 4: 710.
12. Jackevičius A, Cicėnas S, Vencevičius V, Pipirienė-Želvienė, Mickevičius R. Neoadjuvant and adjuvant therapy of non-small cell lung cancer. *Acta Medica Lituanica* 2006; 13(4): 245–248.