

Pooperacinės papildomos terapijos galimybės gydant plaučių vėžį

Saulius Cicėnas, Dainius Amerigas Piščikas, Renata Jakubauskienė

Vilniaus universiteto Onkologijos institutas

Raktažodžiai: plaučių vėžys, chirurginis gydymas, pooperacinė radioterapija ir chemoterapija.

Santrauka. Darbo tikslas. Įvertinti pooperacinės chemoterapijos ir chemoradioterapijos reikšmę ligoniams, sergantiems vietiškai išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, nustatyti naviko ataugimo laiką, ligonių gyvenimo trukmę.

Šis darbas – tarptautinio IALT (International Adjuvant Lung Cancer Trial) tyrimo dalis. 1999–2000 m. ištyrėme 65 ligonius, kurie po operacijos buvo gydyti vaistais arba (ir) spinduliais (tiriamoji grupė) ir jų duomenis lyginome su 45 ligonių, kuriems po operacijos papildomo gydymo neskirta (kontrolinė grupė). 31 tiriamosios grupės ligoniui (48,4 proc.) skirta pooperacinė chemoterapija cisplatina ir vinblastinu, 34 ligoniams (53,1 proc.) radioterapija ir chemoterapija. Tiriamosios grupės ligoniai pagal ligos stadijas buvo IIA stadijos – 30 ligonių (46,1 proc.); IIB stadijos – 6 ligoniai (9,2 proc.); IIIA stadijos – 29 ligoniai (44,6 proc.). Tiriamosios grupės ligoniai pagal morfologiją: 44 ligoniams (67,6 proc.) plokščialąstelinis vėžys; 16 ligonių (24,6 proc.) liaukinis vėžys; 2 ligoniams (3,0 proc.) adenoplokščialąstelinis vėžys; 1 ligoniui (6,5 proc.) stambiųjų ląstelių vėžys; 1 ligoniui (6,5 proc.) šviesiųjų ląstelių vėžys. Pagal operacijas: lobektomija – 20 ligonių (30,7 proc.), bilobektomija – 6 ligoniams (9,2 proc.), pleuropulmonektomija – 13 ligonių (20 proc.), kombinuota pulmonektomija – 13 ligonių (20 proc.), paprasta pulmonektomija – 12 ligonių (18,4 proc.). Tiriamosios grupės ligoniams metastazių N1 limfmazgiuose rasta 42 ligoniams (65,6 proc.), N2 limfmazgiuose – 22 ligoniams (34,3 proc.). Chemoterapija taikyta 1, 8, 15, 22, 29 dienos po operacijos, vėliau kas dvi savaitės 43, 57, 71 ir 85 dienos po operacijos (cisplatina – 80 mg/m², vinblastinas – 1,8 mg/m²). Chemoterapija buvo pradėdama ne vėliau kaip 60 dienų po operacijos. Spindulinis gydymas pradėtas po 10 dienų nuo paskutinės chemoterapijos suleidimo.

Rezultatai. Kontrolinės grupės ligoniai pagal stadijas ir operacijas atitiko tiriamosios grupės ligonius. Po keturių kursų chemoterapijos 61,2 proc. ligonių atsirado šalutinių reiškinių: 36,2 proc. – leukopenija, 26,3 proc. – plaukų slinkimas. Komplikacijos: 12,3 proc. – pneumonija, 32,7 proc. – obstrukcinis bronchitas, 1,2 proc. – kraujavimas (atlikta retoraktomija). Po operacijos daugiausia ligos atkryčių – 42,8 proc. užfiksuota po kombinuotų pulmonektomijų. Ligoniams, kurie gydyti tik chirurgiškai 26,6 proc. iš jų atkrytis užfiksuotas trejų metų laikotarpiu. Vidutinė gyvenimo trukmė, taikant papildomą gydymą – 21,3 mėn. ir svyravo priklausomai nuo stadijos – nuo 38,6 iki 13,5 mėn., ligoniai, sergantys liaukiniu vėžiu, gyveno 24,1 mėn., plokščialąstelinio vėžiu – 28,2 mėn.

Išvados. Pooperacinės papildomos terapijos reikšmė nėra visiškai ištirta. Nei chemoterapija, nei chemoradioterapija žymiai nepagerina vėlesnių gydymo rezultatų: tiriamojoje grupėje trejų metų gyvenimo trukmė, taikant chemospindulinį gydymą, buvo 42,2 proc., chemoterapiją – 37,2 proc.; kontrolinėje grupėje gydant tik chirurgiškai – 19,7 proc. Pooperacinio gydymo efektyvumą nulemia operacijos radikalumas, limfmazgių šalinimo būdai, metastazės limfmazgiuose, naviko morfologija ir pooperacinės komplikacijos.

Įvadas

Po radikalaus chirurginio gydymo taikyti chemoterapiją, spindulinį gydymą ar abu šiuos metodus ligoniams, sergantiems vietiškai išplitusiu plaučių vėžiu? Šis klausimas aktualus ir šiandien. Nors atlikta daug

tyrinėjimų, įrodančių vieno ar kito pooperacinio papildomo gydymo privalumus, aprašyta nemažai adjuvantinio gydymo trūkumų. Pirmieji tyrinėjimai, kai po operacijos buvo taikyta chemoterapija, siekia 1970 m. Po operacijos taikytos polichemoterapinės schemos. Tikė-

tasi, kad pooperacinė chemoterapija prailgina ligonio gyvenimo trukmę, atitolina ligos proceso atsinaujinimą, lyginant su ligoniais, kurie buvo gydyti tik chirurgiškai. 1986 m. plaučių vėžio tyrėjų grupė skyrė pooperacinę chemoterapiją 772 ligoniams CAP (ciklofosfaną, adricimiciną, cisplatiną) schema. Gauti rezultatai parodė, kad pooperacinė chemoterapija prailgino ligos atsinaujinimo laikotarpį 7 mėnesius palyginti su kontroline grupe (1). 1993, 1994 m. Japonijoje, tirtas pooperacinės chemoterapijos vinblastinu ir cisplatiną efektas. Ligos atsinaujinimo laikotarpis chemoterapijos grupėje buvo trumpesnis negu chirurginio gydymo – 18 ir 23 mėn., atitinkamai (2). K. Pisters, M. Kriss, R. Gralla (1999 m.) tyrė 172 ligonius, sergančius I–IIIA stadijos plaučių vėžiu. Po operacijos vienai grupei ligonių buvo taikyta chemoterapija ir švitinimas, antrai – tik švitinimas. Ligos atsinaujinimo laikotarpis buvo tas pats – 9,2/9,0 mėn., atitinkamai ($p=0,35$). Gyvenimo trukmė ilgesnė ligonių, kurie buvo gydyti spinduliais negu kombinuotu būdu 19,1/16,0 mėn., atitinkamai (3). Įvertinus anksčiau minėtų autorių rezultatus ir siekiant objektyvizuoti pooperacinio (papildomo) gydymo svarbą, 1999 m. pradėjome dalyvauti tarptautiniame IALT tyrime. Šio darbo tikslas: įvertinti pooperacinės chemoterapijos ir chemoradioterapijos reikšmę ligoniams, sergantiems vietiškai išplitusiu (N2) nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu, nustatyti naviko ataugimo laiką bei ligonių gyvenimo trukmę.

Tirtųjų kontingentas ir tyrimo metodai

Vilniaus universiteto Torakalinės chirurgijos ir onkologijos skyriuje 1999–2002 m. gydyta 110 ligonių,

sergančių vietiškai išplitusiu nesmulkiųjų ląstelių plaučių vėžiu. Ligoniai, atsitiktinės atrankos būdu (tai buvo atliekama Paryžiuje, Gustave Roussy institute) suskirstyti į dvi pagrindines grupes: pirmą grupę – 31 ligonis (29,5 proc.), kuriam po operacijos taikyta chemoterapija vinblastinu ir cisplatiną, bei 34 ligoniai (32,3 proc.), kurie gydyti chemoterapija ir spinduliais. Antrosios grupės 45 ligoniai (42,8 proc.), kuriems po operacijos gydymo neskirta (kontrolinė grupė) (pav. ir 1, 2, 3, 4 lentelės).

Rezultatai

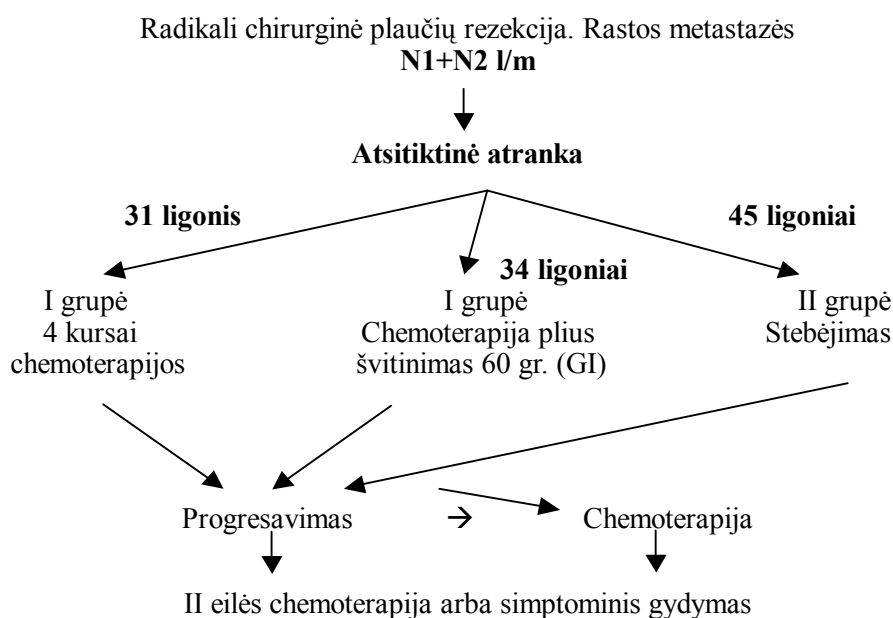
Sugretinę abiejų grupių ligonius pagal stadijas, nustatėme, kad chemoterapijos grupėje ligoniai sirgo IIA

1 lentelė. I ir II grupių ligoniai pagal ligos stadijas

Stadija	Atvykusiųjų skaičius
IIA	36
IIIA	29
Iš viso	65

2 lentelė. I ir II grupių ligoniai pagal morfologiją

Histologija	Ligonių skaičius
Plokščialąstelinis vėžys	44
Liaukinis vėžys	16
Adenoplokščialąstelinis vėžys	2
Stambiųjų ląstelių vėžys	2
Šviesiųjų ląstelių vėžys	1
Iš viso	65



Pav. Gydymo schema

3 lentelė. Tiriamosios ir kontrolinės grupių ligoniams atliktos operacijos

Operacija	Skaičius, proc.
<i>Lobectomy</i>	28 (25,4 proc.)
<i>Bilobectomy</i>	14 (12,7 proc.)
<i>Pleuropulmonectomy</i>	25 (22,7 proc.)
Kombinuota <i>pulmonectomy</i>	20 (18,1 proc.)
Paprasta <i>pulmonectomy</i>	23 (20,9 proc.)
Iš viso	110

4 lentelė. Tiriamosios ir kontrolinės grupių ligoniai pagal metastazės sritinius limfmazgius

Ligoniai	N ₁ l/m	N ₂ l/m
I grupė (65 ligoniai)	43 (65,6 proc.)	22 (34,3 proc.)
II grupė (45 ligoniai)	15 (33,3 proc.)	30 (66,6 proc.)

stadijos – 74,1 proc., IIB ir IIIA stadijos – 25,8 proc. ligonių. Chemospindulinėje grupėje IIIA stadijos – 64,7 proc., IIA, B stadijos – 35,2 proc. operuotų ligonių grupėje IIA stadijos – 51,1 proc., o IIIA, B – 48,8 proc. ligonių. Nagrinėdami ligonius pagal TNM (*Tumor Nodus Metastasis*), nustatėme, kad tiriamojoje grupėje T3N1M0 sirgo 33,8 proc. ligonių, T2N1M0 – 25 proc. ligonių, o gydytų operacija – T1N1M0 – 26 proc., T2-3N0M0 – 48 proc. ligonių.

5 lentelė. Vidutinė ligonių, gydytų papildomai, gyvenimo trukmė mėnesiais, priklausomai nuo naviko išplitimo, stadijos ir p TNM

Naviko išplitimas pagal p TNM	Ligonių skaičius	Vidutinė gyvenimo trukmė mėnesiais	95 proc. PI
T ₁ N ₁ M ₀ IIA stadija	10	38,6	32,4–44,8
T ₂ N ₁ M ₀ IIA stadija	14	25,5	17,2–33,8
T ₃ N ₁ M ₀ IIIA stadija	22	22,3	9,8–34,81
T ₂ N ₂ M ₀ IIIA stadija	8	13,5	8,39–18,6
T ₃ N ₂ M ₀ IIIA stadija	11	24,3	10,7–37,9
Iš viso	65	23,1	18,7–27,5

6 lentelė. Kontrolinės grupės operuotų ligonių vidutinė gyvenimo trukmė, priklausomai nuo naviko išplitimo, stadijos ir p TNM

Naviko išplitimas pagal p TNM	Ligonių skaičius	Vidutinė gyvenimo trukmė mėnesiais	95 proc. PI
T ₁ N ₁ M ₀ IIA stadija	12	36,0	100–12,7
T ₂ N ₁ M ₀ IIA stadija	11	13,89	13,89–17,8
T ₃ N ₀₋₁ M ₀ IIIA stadija	10	12,45	6,01–18,9
T ₃ N ₀₋₁ M ₀ IIIA stadija	7	13,00	4,55–21,4

Pagal naviko morfologiją tiriamojoje grupėje plokščialąstelinis vėžiu sirgo 68,7 proc. ligonių, liaukinių vėžiu – 25 proc. Operuotų ligonių (kontrolinėje) grupėje 53,3 ir 28,8 proc., atitinkamai. Tiriamosios grupės ligoniams daugiausia atlikome pulmonektomijų – 54,8 proc. ligonių, lobektomijų – 32,3 proc. ligonių, bilobektomijų – 2,9 proc. ligonių. Tik operuotų ligonių grupėje pulmonektomijų – 66,6 proc. ligonių, lobektomijų – 17,7 proc. ligonių, bilobektomijų – 17,8 proc. ligonių. 65 proc. ligonių rasta metastazių N1 limfmazgiuose ir 34,3 proc. tarpuplaučio N2 limfmazgiuose. Po chemoterapijos 61,2 proc. ligonių atsirado šalutinių reiškinių, dažniausi leukopenija – 36,8 proc., plaukų slinkimas – 26,3 proc.

Toliau analizavome pirmos ir antros grupių ligonių vėlyvuosius gydymo rezultatus, vidutinę gyvenimo trukmę, trejų metų gyvenimo trukmę (5, 6 lentelės).

Rezultatų aptarimas

31 ligoniui po operacijos skirti keturi kursai vinblastinu ir cisplatina. 65,0 proc. ligonių rasta metastazių N1 limfmazgiuose, 34,3 proc. – tarpuplaučio limfmazgiuose. Po chemoterapijos intoksikacijos ir šalutinių reiškinių dažnis svyravo tarp 5,2–36 proc. 1995 m. Nesmulkialąstelinio plaučių vėžio tyrimo grupė (JAV) paskelbė atsitiktinės atrankos 54 tyrimų rezultatus, atkreipdami dėmesį į chemoterapijos žalą organizmui. Šalutiniai reiškiniai svyravo nuo 42,2 iki

73,7 proc. (4). Pažeidimo indeksas svyravo nuo 0,89 iki 1,75 ($p=030$).

Ištyrę 31 ligonį po operacijos, nustatėme šias komplikacijas: pneumoniją – 12,3 proc., obstrukcinę bronchitą – 32,7 proc., kraujavimą – 1,2 proc. ligonių. Po operacijos ir šiems ligoniams buvo taikyta chemoterapija. 1998 m. T. E. Chevallier M. Tarayre, A. Atquier pradėjo tirti pooperacinio adjuvantinio gydymo efektyvumą. Jų duomenimis, adjuvantinis gydymas gali būti efektyvus, jei pooperacinių komplikacijų skaičius ne daugiau kaip 10 proc. operuotų ligonių. Prieš skiriant chemoterapiją, visos komplikacijos turi būti išgydytos (5). Tirdami 34 ligonius, kuriems ketinome taikyti chemoradioterapiją, po operacijos nustatėme šias komplikacijas: širdies nepakankamumas – 7,8 proc., obstrukcinis bronchitas – 19,8 proc., plaučių atelektazė – 4,8 proc. Tik operuotų ligonių grupėje komplikacijos skaičius siekė 24,4 proc., broncho fistulė – 18,1 proc., pūlinis bronchitas bei kitos komplikacijos – 36,6 proc. iš šios grupės mirė trys ligoniai. V. Torri, M. Flanni, A. Tirazzi 1998 m. pabrėžė, kad pooperacinės komplikacijos yra didžiausia kliūtis taikant adjuvantinį gydymą. Racionaliausia gydymą pradėti praėjus 60 dienų po operacijos (6).

Vertindami ligos atsinaujinimo laiką pastebėjome, kad iš 65 ligonių 11,8 proc. po chemoterapijos trejų metų laikotarpiu liga atsinaujino. Dažniausiai ligoniai sirgo III stadijos liaukiniu vėžiu, kuris atsinaujino 57,1 proc. Tik operuotų ligonių grupėje dažniausiai vėžys atsinaujino po kombinuotų pulmonektomijų – 42,8 proc. ligonių. 26,6 proc. ligonių šioje grupėje liga atsinaujino trejų metų laikotarpiu. 1995 m. D. Ihde, D. Ball, R. Arriargada pabrėžė, kad chemoterapinio ir

chemospindulinio gydymo grupėse ligos atsinaujinimo skaičius mažesnis nei tik operuotų ligonių grupėje. Mirusiųjų skaičius chemoterapinėje grupėje siekė 2 proc., o chemospindulinio gydymo grupėje – 6 proc. Autorių duomenimis, pooperacinis chemospindulinis gydymas nežymiai prailgina ligos atsinaujinimo, gyvenimo trukmės laikotarpį, sukelia 4 proc. daugiau komplikacijų (7, 8). IALT grupė, tirdama pooperacinės chemoterapijos efektyvumą, pastebėjo, kad mirtingumas šioje grupėje sumažėjo nuo 10 iki 5 proc., be to, chemoterapija atitolino vietinį ligos atsinaujinimą, prailgino vidutinę gyvenimo trukmę (9). Mūsų duomenimis, vidutinė gyvenimo trukmė chemoterapinio gydymo grupėje – 23,1 mėn. Geresnių rezultatų pasiekta, kuomet po operacijos taikytas chemospindulinis gydymas: trejus metus gyveno 42,2 proc. ligonių, po chemoterapijos vidutiniškai – 32,2 proc. ligonių, o tik po chirurginio gydymo – 19,7 proc. ligonių.

Išvados

1. Pooperacinė adjuvantinė (papildomos) terapijos reikšmė kol kas nepakankamai ištirta, nuomonės prieštaringos.

2. Chemoterapija ar chemoradioterapija, skiriama po operacijos, tokius gydymo rezultatus nežymiai pagerina, nors trejus metus taikant chemoterapinį spindulinį gydymą, gyveno 42,2 proc. ligonių, chemoterapinį – 37,2 proc., tik chirurginį gydymą – 19,7 proc.

3. Pooperacinio gydymo efektyvumą nulemia operacijos radikalumas, limfmazgių šalinimo būdai, metastazių atsiradimas limfmazgiuose, naviko morfologija ir pooperacinės komplikacijos.

Postoperative adjuvant therapy in combined lung cancer treatment

Saulius Cicėnas, Dainius Amerigas Piščikas, Renata Jakubauskienė

Institute of Oncology, Vilnius University, Lithuania

Key words: lung cancer, combined treatment, postoperative radiation and chemotherapy.

Summary. *The aim* of the study was: to evaluate efficacy of postoperative chemotherapy and chemoradiotherapy in patients with NSCLC (N2) disease and to point out time to tumor progression and recurrence, as well as to patients survival.

Study was performed as a part of International Adjuvant Lung Cancer Treatment (IALT) protocol. In 1999–2000, 110 patients with NSCLC with metastases to N1 and N2 regions entered the trial. Patients were randomized for investigational group: postoperative chemotherapy 31 patients (48.4%), and chemoradiotherapy 34 patients (53.1%). These patients were compared to 45 patients who underwent only surgery (control group). Patients in the first group according to stages were: II A st. 30 patients (46.1%), IIB – 6 patients. (9.2%), IIIA st. 29 patients (44.6%). Morphology: squamous cell 44 patients (67.6%) and adeno 16 patients (24.6%). Operations: lobectomy – 20 patients (30.7%), bilobectomy – 6 patients (9.2%), pleuropneumectomy 13 patients (20%),

combined pneumonectomy 13 patients (20%), pneumonectomy 12 patients (18.4%). Chemotherapy started within 60 days after operation. Radiation started in 10 days after last cycle of chemotherapy.

Results. Postoperatively 42.8% patients had recurrences after pneumonectomy. In surgery group 26.6% patients had recurrences in 3-year period. Median survival in adjuvant group was 21.3 months. In surgery group three-year survival was in 19.7% of patients, chemoradiation group – 42.4%, and chemotherapy group – 37.2%.

Conclusions. Postoperative adjuvant therapy remains unsolved and controversial problem. Neither chemotherapy, nor chemoradiotherapy has real impact on survival: 3-year survival in surgery group was observed in 19.7%, in chemoradiation – 42.2%, and in chemotherapy group in 37.2% of patients. Efficacy of postoperative treatment depends on radical removal of lymphodes, tumor morphology and postoperative complications.

Correspondence to S. Cicėnas, Institute of Oncology, Vilnius University, Santariškių 1, 2021 Vilnius, Lithuania
E-mail: cicenas@loc.lt

Literatūra

1. Holmes E, Gail M. For the LCSG Surgical adjuvant therapy for stage III and stage III adenocarcinoma and large cell carcinoma. *J Clin Oncol* 1986;4:710.
2. Ohta M, Tsuchiya R, Skimoyama M, et al. Adjuvant chemotherapy for completely resected stage III NSCLC. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1993;106:703.
3. Pisters K, Kris M, Gralla R, et al. Randomised trial comparing postoperative chemotherapy with vindesine and cisplatin plus radiation with irradiation alone. *Proc ASCO* 1999;465:1.
4. NSCLC Collaborative group chemotherapy in NSCLC a meta-analysis using updated data on individual patients from 54 randomised trials. *Br Med J* 1995;311:899.
5. Le Chevalier T, Aquier A, Tarayre M, et al. The international adjuvant lung cancer trial (IALT). Proceedings of the Perugia International Cancer Conference: VI chemotherapy of NSCLC, ten years later. *Lung Cancer* 1998;6:175-8.
6. Torri V, Flaun M, Tinazzi A, et al. Randomised study of adjuvant chemotherapy for stage I-II-III NSCLC. *J Clin Oncol* 1998;72:1173.
7. Ihde D. Is there a place for classical adjuvant treatment? *Lung Cancer* 1994;11:9111.
8. Ihde D, Ball D, Arriargada R, et al. Postoperative adjuvant therapy for NSCLC: a consensus report. *Lung Cancer* 1995; 13:515.
9. Slevin M, Stubbs L, Peant J, et al. Attitudes to chemotherapy: comparing views of patients with cancer with those of doctors. *Br Med J* 1990;300:1458.

Straipsnis gautas 2003 09 01, priimtas 2003 11 05

Received 1 September 2003, accepted 5 November 2003