

Vietišškai išplitusio IIIA/B stadijos plaučių vėžio gydymo rezultatai

Saulius Cicėnas^{1,2}, Aurelija Žalienė¹, Vydmantas Atkočius¹

¹Vilniaus universiteto Onkologijos institutas, ²Reabilitacijos, sporto medicinos ir slaugos institutas

Raktažodžiai: nesmulkialąstelinis plaučių vėžys, išgyvenamumas, stadijos, morfologija, gydymo būdai, statistinė analizė.

Santrauka. Tyrimo tikslas. Nustatyti ligonių, sergančių nesmulkialąstelinio IIIA ir IIIB stadijų plaučių vėžiu, išgyvenamumą, atsižvelgiant į ligos išplitimą bei taikyto gydymo būdus.

Tyrimo medžiaga ir metodai. Vilniaus universiteto Onkologijos instituto Krūtinės chirurgijos ir onkologijos skyriuje 2000–2004 m. buvo gydomi 304 ligoniai, sergantys nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu. 193 (63,5 proc.) ligoniams diagnozuota IIIA (T3N1-2M0) stadija, 111 (36,5 proc.) – IIIB (T4N0-1M0) stadija. Pagal lytį: 277 (91,1 proc.) vyrai ir 27 (8,9 proc.) moterys. Pagal morfologiją: 219 (72 proc.) ligonių sirgo plokščialąstelinio plaučių vėžiu, 80 (26,3 proc.) – adenokarcinoma, 5 (1,7 proc.) – didelių ląstelių karcinoma. Iš 304 gydytų ligonių 145 (47,7 proc.) atlikta operacija. Iš jų daugiausia – rezekcinių plaučių operacijų (T3-4N0-1M0) – 84 (57,9 proc.), torakotomijų – 51 (35,2 proc.), 10 (6,7 proc.) kitų paliatyviųjų krūtinės operacijų, t. y. mediastinotomijų, pleurektomijų, tarpuplaučio limfmazgių pašalinimų. Spindulinis gydymas (suminė židininė dozė >40 Gy) skirtas 48 (30,2 proc.) ligoniams, o sumine židinine doze <40 Gy gydyti 58 (36,5 proc.) ligoniai. Taikant cheminį gydymą, 54 (33,9 proc.) ligoniams skirta gemzaro su cisplatina, 19 (11,9 proc.) ligonių – etapozido su cisplatina.

Išgyvenamumo analizė atlikta naudojant Kaplan-Meierio modelį, skirtumai tarp išgyvenamumo kreivių vertinti pagal Breslow ir log-rank testą. Apskaičiuoti išgyvenamumo vidurkiai, medianos bei jų pasikliautiniai intervalai, patikimumo lygmens p rodikliai.

Rezultatai. Bendroji visų pacientų išgyvenamumo mediana – 7,8 mėn. (95 proc. PI 6,8–8,8); vidurkis – 9,9 mėn. (95 proc. PI 9,0–10,9). IIIA stadijos liga sergančių ligonių išgyvenamumo mediana buvo 8,3 mėn. (vidurkis – 10,4 mėn.), IIIB – 6,4 mėn., vidurkis – 9,0 mėn. ($p \leq 0,05$). IIIA stadijos ligoniams, kuriems taikytas trijų gydymo būdų derinys: chirurginis, cheminis ir spindulinis gydymas (suminė židininė dozė >40 Gy), išgyvenamumo mediana buvo 14,4 mėn. (vidurkis – 14,7 mėn.), chirurginis, cheminis ir spindulinis gydymas (suminė židininė dozė >40 Gy), išgyvenamumo mediana buvo 9,7 mėn. (vidurkis – 14,1 mėn.), o IIIA stadijos vėžiu sergantiems ligoniams, kuriems atlikta tik operacija, išgyvenamumo mediana buvo 4,9 mėn. (vidurkis – 6,7 mėn.) ($p = 0,004$ ir $p = 0,007$). Statistiškai reikšmingas ($p \leq 0,05$) išgyvenamumo medianos skirtumas nustatytas tarp operuotų IIIB stadijos ligonių ir tų, kuriems skirtas spindulinio ir cheminio gydymo derinys, atitinkamai – 5,0 mėn. (vidurkis – 8,1 mėn.) ir 16,8 mėn. (vidurkis – 17,6 mėn.).

Išvados. 1. Ilgesniam nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu sergančių ligonių išgyvenamumui įtakos turėjo ligos stadija: IIIA (T3N0-1M0) stadija sergantys ligoniai, kuriems nerasta metastazių į tarpuplaučio limfmazgius (N veiksnys) gyveno ilgiau nei sergantieji IIIB (T4N1-2M0) stadija, kur įtakos turėjo ne tik N veiksnys, bet ir naviko dydis (T4). 2. Sergantieji IIIA ir IIIB stadija nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu, taikant trijų gydymo būdų – chirurginio, cheminio ir spindulinio gydymo derinį, galima pasiekti geresnių gydymo rezultatų, t. y. prailginti išgyvenamumą. 3. IIIA stadija sergantiems ligoniams statistiškai reikšminga išgyvenamumo mediana, lyginant su taikytu vien chirurginiu gydymu, gauta skiriant chirurginį ir spindulinį gydymą (SŽD > 40 Gy); chirurginį, cheminį bei spindulinį gydymą ir II eilės cheminio gydymo derinius.

Išvadas

Plaučių vėžys Lietuvoje kaip ir visame pasaulyje yra viena pagrindinių vyrų onkologinių ligų, nors

pastaraisiais metais sergamumas šia liga didėja ir tarp moterų. III stadijos nesmulkialąstelinis plaučių vėžys yra pagrindinis klinikinių krūtinės onkologijos tyrimų

taikiny (1). Tai heterogeniška ligos stadija, kurios pasekmės kiekvienam ligoniui yra labai skirtingos. Šios ligos heterogeniškumas priklauso nuo kelių veiksnių, iš jų naviko biologijos ir funkcionavimo skirtumų (2). Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys yra dažniausias ir sudaro apie 80–85 proc. visų plaučių vėžių, 45 proc. juo sergančių ligonių nustatoma III stadija (3). Kai yra pradinė ligos stadija, klinikinių simptomų nebūna arba jie yra neryškūs, todėl į gydytojus ligoniai kreipiasi per vėlai ir diagnozuojamas vėlyvųjų stadijų plaučių vėžys. Lietuvoje 80 proc. ligonių nustatomas III ar IV stadijos plaučių vėžys, todėl išgyvenamumo trukmė yra gana maža, nors taikomi įvairūs gydymo būdai.

Lietuvoje penkerius metus ir ilgiau išgyvena apie 9 proc. sergančiųjų plaučių vėžiu, pasaulyje – nuo 15 iki 25 proc. Daugelyje pasaulio šalių taip pat Lietuvoje onkologai nėra patenkinti šios ligos gydymo rezultatais, nes mirtingumas nuo plaučių vėžio dar didelis.

Dabar plaučių vėžio gydymas yra viena aktualiausių onkologijos problemų. Apie gydymo veiksmingumą sprendžiama pagal ligonių gyvenimo trukmę, todėl pagrindinė gydytojų užduotis – kuo anksčiau diagnozuoti šią ligą ir skirti gydymą gyvenimo trukmei prailginti (4, 5). Ligoniams, sergantiems III stadijos nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu, kai vėžinės ląstelės plinta į krūtinės sieną, diafragmą, limfmazgius, labai svarbus yra chirurginio gydymo, cheminio gydymo ir radioterapijos derinimas, ypač kai liga progresuoja.

Chirurginis gydymas yra pirmiausia parenkamas gydymo būdas visiems ligoniams, sergantiems ankstyvųjų stadijų nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu, tačiau dėl kitų ligų, blogos bendrosios ligonių būklės jis tinka tik vienam trečdaliui šių ligonių.

Chirurginis gydymas kartu su radioterapija ir cheminiu gydymu gali būti taikomi užkertant kelią vėžio atkryčiui, stabdyti vėžinių ląstelių augimą bei šių ląstelių dalijimąsi. Įrodyta, kad gydymo būdų deriniai yra reikšmingai efektyvesni nei kuris vienas iš jų.

Tyrimo tikslas – nustatyti ligonių, sergančių nesmulkialąstelinio IIIA ir IIIB stadijų plaučių vėžiu, gyvenimo trukmę atsižvelgiant į ligos išplitimą bei taikyto gydymo būdus.

Tyrimo medžiaga ir metodai

Tyrimo duomenys gauti iš Vilniaus universiteto Onkologijos institute gydytų ligonių ligos istorijų. Į tyrimą buvo įtraukti ligoniai, gydyti nuo 2000 m. sausio 1 d. iki 2004 m. gruodžio 31 d., kurie atitiko šiuos kriterijus:

- ligos stadiją (IIIA, IIIB);
- morfologiją (adenokarcinoma, plokščialąstelinis ir didelių ląstelių plaučių vėžys).

Buvo analizuojami 304 nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu sirgę ligoniai. Iš 304 ligonių buvo 277 (91,1 proc.) vyrai ir 27 (8,9 proc.) moterys, amžiaus vidurkis – 64,3 metų ($\pm 8,56$), ligonių amžius nuo 39 iki 88 metų.

Pagal histologinę naviko klasifikaciją vyravo plokščialąstelinis plaučių vėžio tipas (219 ligonių, 72 proc.), o adenokarcinoma ir stambiųjų ląstelių plaučių vėžys sudarė atitinkamai 26,3 proc. (80 ligonių) ir 1,7 proc. (5 ligoniai). 193 ligoniams diagnozuota IIIA stadija, 111 – IIIB stadija. Ligonų klinikiniai požymiai pateikiami 1 lentelėje.

Tiriamieji buvo suskirstyti į tris tiriamąsias ir vieną kontrolinę grupes. Į pirmąją tiriamąją grupę įtraukti ligoniai, kuriems skirtas cheminis ir spindulinis gydymas ar sudėtinis (chirurginis, cheminis ir spindulinis)

1 lentelė. Ligonų klinikiniai požymiai

Tirtųjų klinikinių požymių charakteristika	IIIA stadija N (absoliutus skaičius, proc.)	IIIB stadija N (absoliutus skaičius, proc.)
Lytis		
Vyras	177 (58,2)	100 (32,9)
Moteris	16 (5,3)	11 (3,6)
Amžiaus vidurkis	64,4 $\pm$ 8,5	64,2 $\pm$ 8,3
Morfologija		
Plokščialąstelinis	144 (47,4)	75 (24,7)
Adenokarcinoma	46 (15,1)	34 (11,2)
Stambiųjų ląstelių karcinoma	3 (0,9)	2 (0,7)
Paciento būklė		
Gyvi iki tyrimo pabaigos	16 (5,3)	27 (8,9)
Mirę iki tyrimo pabaigos	177 (58,2)	84 (27,6)

gydymas. Antrąją tiriamąją grupę sudarė ligoniai, kuriems skirtas chirurginis ir cheminis gydymas, o trečiąją tiriamąją grupę sudarė ligoniai, kuriems skirtas chirurginis ir spindulinis gydymas. Kontrolinę grupę sudarė ligoniai, kuriems skirtas tik chirurginis gydymas. Šioje grupėje ligoniai buvo operuojami neradus metastazių tarpuplaučio limfmazgiuose. Į šią grupę nebuvo įtraukti ligoniai, kuriems prieš operaciją skirtas priešoperacinis cheminis gydymas.

Išgyvenamumas apskaičiuotas pradedant nuo plaučių vėžio diagnozės nustatymo datos, kuri atitinka naviko histologinio tipo patvirtinimo datą. Ligonio gyvenimo trukmė buvo vertinama tyrimo pabaigoje (2004 12 31).

Statistinė duomenų analizė atlikta SPSS 14 versijos programa. Išgyvenamumas analizuotas pagal Kaplan–Meierio modelį. Skirtumai tarp grupių vertinti pagal Breslow ir log-rank testus. Straipsnyje pateikiama išgyvenamumo mediana, vidurkiai, patikimumo lygmuo. Duomenų skirtumas statistiškai reikšmingas, kai $p \leq 0,05$.

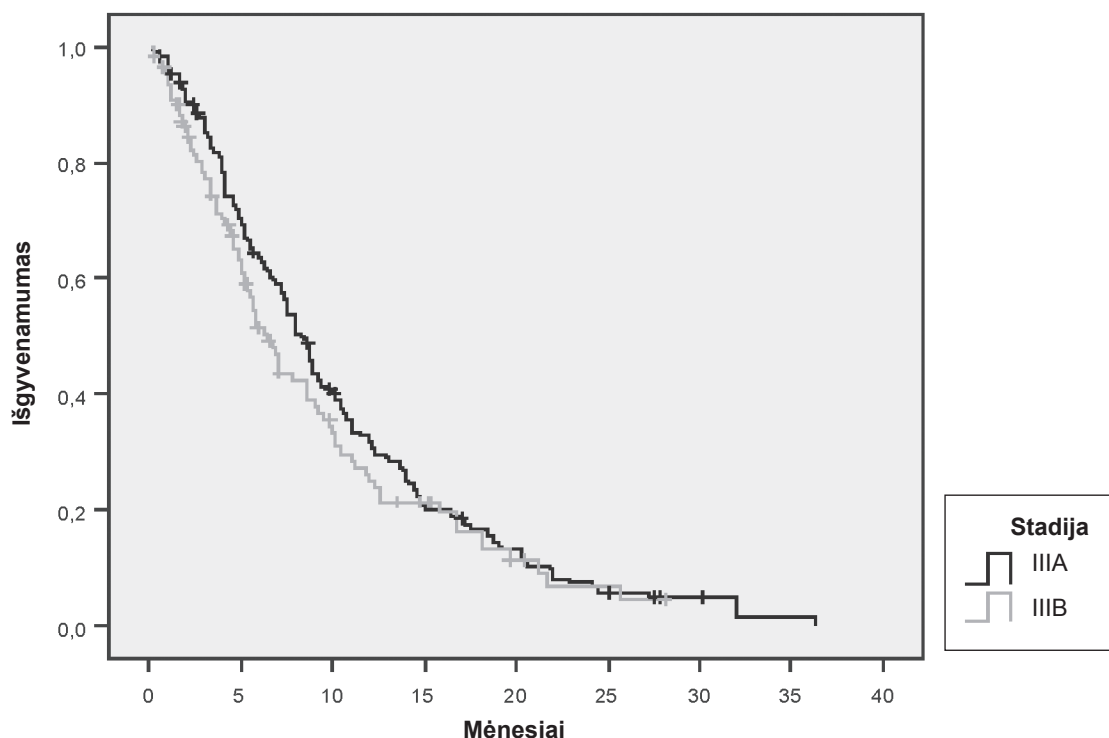
Rezultatai

Per tyrimo laikotarpį nuo plaučių vėžio mirė 261 (85,8 proc.) ligonis. Bendroji visų pacientų išgyvenimo mediana – 7,8 mėn. (95 proc. PI 6,8–8,8); vidurkis – 9,9 mėn. (95 proc. PI 9,0–10,9).

Šio tyrimo statistinės analizės duomenimis, nesmulkialąstelinio plaučių vėžio stadija turėjo įtakos ligonių išgyvenamumui. Išgyvenamumo analizė parodė, kad IIIA stadijos liga sergančiųjų išgyvenamumo mediana – 8,3 mėn. (vidurkis – 10,4 mėn.), sergančiųjų IIIB – 6,4 mėn., (vidurkis – 9,0 mėn.) ($p \leq 0,05$) (pav.).

Kaplan–Meierio analizės duomenimis, ir IIIA, ir IIIB stadijos ligonių, kuriems buvo taikomi įvairūs gydymo deriniai, išgyvenamumas buvo ilgesnis nei tik operuotų ligonių. IIIA stadijos ligoniams, kuriems taikytas trijų gydymo būdų derinys: chirurginis, cheminis ir spindulinis gydymas (suminė židininė dozė >40 Gy), išgyvenamumo mediana buvo 14,4 mėn. (vidurkis – 14,7 mėn.), o kuriems taikytas chirurginis, cheminis ir spindulinis gydymas ($S\check{Z}D \leq 40$ Gy) išgyvenamumo mediana buvo 9,7 mėn., (vidurkis – 14,1 mėn.), tiems ligoniams, kuriems atlikta vien operacija, išgyvenamumo mediana buvo 4,9 mėn. (vidurkis – 6,7 mėn.). Tarp šių ligonių grupių nustatytas statistiškai reikšmingas skirtumas ($p=0,004$; $p=0,007$).

Statistiškai reikšmingas ($p=0,01$) išgyvenamumo medianos skirtumas nustatytas tarp IIIA stadija sirgusių ligonių, kuriems atlikta tik operacija, ir tų, kuriems skirtas chirurginis ir spindulinis gydymas ($S\check{Z}D > 40$ Gy) – atitinkamai 8,7 mėn. (vidurkis – 11,4 mėn.) ir mediana – 4,9 mėn. (vidurkis – 6,7 mėn.).



Pav. Ligonų, sergančių nesmulkialąstelinio plaučių vėžiu, išgyvenamumo priklausomybė nuo vėžio stadijos $p \leq 0,05$.

Išgyvenamumo analizė, taikant Kaplan–Meierio modelį, rodo, kad tiems IIIA stadijos nesmulkiąstelinio plaučių vėžiu sergantiems ligoniams, kuriems buvo skirtas chirurginis gydymas kartu su cheminiu gydymu, nustatyta ilgesnė išgyvenamumo mediana – 12,0 mėn. (vidurkis – 12,6 mėn.), o ligoniai, kuriems buvo atlikta tik operacija, išgyveno trumpiau – 4,9 mėn. (vidurkis – 6,7 mėn.) ($p=0,03$). Tyrimo duomenimis, statistiškai reikšminga ($p=0,003$) išgyvenamumo mediana – 12,0 mėn. (vidurkis – 13,5 mėn.) užfiksuota tiems ligoniams, kurie buvo gydyti spindulinio ir cheminio gydymo deriniu, lyginant su ligoniais, kurie buvo tik operuoti.

Ligoniams, kuriems taikyti šie gydymo deriniai (operacija + spindulinis gydymas ($S\check{S}D\leq 40$ Gy); vien cheminis gydymas; vien spindulinis gydymas ($S\check{S}D>40$ Gy); vien spindulinis gydymas ($S\check{S}D\leq 40$ Gy)), lyginant su tais, kurie buvo tik operuoti, statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta, $p>0,05$. IIIA stadijos ligonių išgyvenamumo mediana, vidurkis ir jų pasikliautinieji intervalai su 95 proc. tikimybe bei patikimumo lygmuo p pateikiami 2 lentelėje.

Taikant Kaplan–Meierio modelį, atlikta išgyvenamumo analizė rodo, kad IIIB stadijos nesmulkiąstelinio plaučių vėžiu sergantiems ligoniams, kuriems taikyti trys gydymo deriniai: chirurginis, spindulinis gydymas $S\check{S}D>40$ Gy ir cheminis gydymas, išgyvenamumo mediana ilgesnė – 16,8 mėn. (vidurkis – 17,6 mėn.), o tie, kurie buvo tik operuoti, išgyveno

trumpiau – 5,06 mėn. (vidurkis – 8,1 mėn.) ($p=0,05$).

Statistiškai reikšmingas ($p=0,04$) išgyvenamumo medianos skirtumas nustatytas tarp IIIB stadija sergančių ligonių, kuriems skirtas chirurginis gydymas, ir tų, kuriems skirtas spindulinio ir cheminio gydymo derinys, mediana – 5,06 mėn. (vidurkis – 8,1 mėn.) ir 12 mėn. (vidurkis – 12,3 mėn.).

Ligoniams, kuriems taikyti šie gydymo deriniai (tik cheminis gydymas; chirurginis ir cheminis gydymas; chirurginis + spindulinis gydymas ($S\check{S}D\leq 40$ Gy); chirurginis + spindulinis ($S\check{S}D>40$ Gy); vien spindulinis gydymas ($S\check{S}D\leq 40$ Gy)), lyginant su tais, kurie buvo tik operuoti, statistiškai reikšmingo skirtumo nenustatyta, $p>0,05$.

Du ligoniai buvo operuoti, jiems skirtas spindulinis gydymas ($S\check{S}D\leq 40$ Gy) ir cheminis gydymas, du ligoniai buvo operuoti ir skirtas spindulinis gydymas ($S\check{S}D>40$ Gy). Šių ligonių gydymo rezultatų nevertinome.

IIIB stadijos ligonių išgyvenamumo mediana, vidurkis ir jų pasikliautinieji intervalai su 95 proc. tikimybe bei patikimumo lygmuo p pateikiami 3 lentelėje.

Rezultatų aptarimas

Tyrimų duomenimis, nustatytas statistiškai reikšmingas ($p\leq 0,05$) gyvenimo trukmės skirtumas tarp IIIA ir IIIB stadijos nesmulkiąstelinio plaučių vėžiu sergančių ligonių. Didesnę įtaką, vertinant statistiškai

2 lentelė. IIIA stadijos ligonių išgyvenamumo vidurkio, medianos pasikliautinieji intervalai ir patikimumo lygmuo

Taikytas gydymo būdas	Atvejų skaičius (absol. sk.)	Išgyvenamumo vidurkis (mėn.) 95 proc. PI	Išgyvenamumo mediana (mėn.) 95 proc. PI	Patikimumo lygmuo (p)
Radikali plaučio rezekcija	57	6,7 (5,4–8,4)	4,9 (3,9–6,0)	–
Įvairių gydymo būdų deriniai (operacija + spindulinis gydymas $S\check{S}D>40$ Gy + cheminis gydymas)	10	14,7 (9,9–19,4)	14,4 (7,2–21,6)	0,004*
Įvairių gydymo būdų deriniai (operacija + spindulinis gydymas $S\check{S}D\leq 40$ Gy + chemoterapija)	10	14,1 (8,6–19,6)	9,7 (1,1–18,2)	0,007*
Operacija + cheminis gydymas	16	12,6 (8,3–16,9)	12,0 (7,5–16,4)	0,03*
Operacija + spindulinis gydymas ($S\check{S}D>40$ Gy)	20	11,4 (8,7–14,2)	8,7 (8,6–8,8)	0,01*
Spindulinis + cheminis gydymas	15	13,5 (9,8–17,2)	12,0 (0,6–10,6)	0,003*

* lyginant duomenis su pirmąja grupe (operacija), kai patikimumo lygmuo $p\leq 0,05$;
 $S\check{S}D$ – suminė židininė dozė.

3 lentelė. IIIB stadijos ligonių išgyvenamumo vidurkio, medianos pasikliautiniai intervalai ir patikimumo lygmuo

Taikytas gydymo būdas	Atvejų skaičius (absol. sk.)	Išgyvenamumo vidurkis (mėn.) 95 proc. PI	Išgyvenamumo mediana (mėn.) 95 proc. PI	Patikimumo lygmuo (p)
Radikali plaučio rezekcija	21	8,1 (4,6–11,6)	5,0 (0,5–9,5)	–
Operacija+spindulinis gydymas (SŽD>40 Gy)+cheminis gydymas	5	17,6 (10,5–24,6)	16,8 (2,3–31,2)	0,05*
Spindulinis+cheminis gydymas	12	12,3 (9,2–15,4)	12 (11,2–12,7)	0,04*

* lyginant duomenis su pirmąja grupe (operacija), kai patikimumo lygmuo $p \leq 0,05$;
SŽD – suminė židininė dozė.

reikšmingą gyvenimo trukmės skirtumą tarp IIIA ir IIIB stadijų, turėjo tarpuplaučio limfmazgių būklę. Šio tyrimo duomenimis, ligonių, kuriems buvo diagnozuotas IIIA stadijos nesmulkiastelinis plaučių vėžys, išgyvenamumo mediana buvo ilgesnė nei tų, kuriems nustatyta IIIB stadija, atitinkamai – 8,3 ir 6,4 mėn.

Tyrimo rezultatai rodo, kad, lyginant ir IIIA, ir IIIB stadija sergančius ligonius, kurie buvo tik operuoti, su tais, kuriems skirtas gydymo būdų derinys, nustatyta, jog ilgiausiai gyveno ligoniai, kuriems buvo taikytas trijų gydymo būdų (chirurginis + spindulinis gydymas (SŽD>40 Gy/SŽD≤40 Gy) + cheminis gydymas) derinys. IIIA stadijos ligonių išgyvenamumo mediana – 14,4 mėn.; 9,7 mėn. ($p=0,004$; $p=0,007$), IIIB stadijos ligonių – 16,8 mėn. ($p \leq 0,05$). IIIA stadijos nesmulkiastelinis plaučių vėžys buvo operuojamas tik tuomet, kai metastazių rasta N1 lygio limfmazgiuose arba atsitiktinai aptiktos metastazės tarpuplaučio N2 lygio limfmazgiuose. Iki operacijos nustačius metastazes ir patvirtinus diagnozę morfologiškai, gydymas buvo pradedamas nuo cheminio gydymo. IIIB stadijos ligoniai buvo operuojami tik tuomet, kai buvo nustatytas naviko išplitimas T4N0-1M0 ir buvo galima chirurginė rezekcija. Nustačius metastazes N2 tarpuplaučio limfmazgiuose ir diagnozę patvirtinus morfologiškai, skirtas cheminis ir spindulinis gydymas.

Tiriant nustatyta, kad IIIA stadijos nesmulkiastelinis plaučių vėžys sergantiems ligoniams statistiškai reikšmingą išgyvenamumo medianą, lyginant su kontroline grupe (operacija), lėmė chirurginis ir spindulinis gydymas (SŽD>40 Gy), chirurginis, cheminis ir spindulinis gydymas ir II eilės cheminio gydymo deriniai; atitinkamai – 8,7 mėn. ($p=0,01$), 12,0 mėn. ($p=0,03$), 12,0 mėn. ($p=0,003$). Diagnozuojant

IIIA ar IIIB stadijos nesmulkiastelinis plaučių vėžys, daugiausia buvo atliekamas krūtinės ląstos rentgenologinis tyrimas, 50 proc. ligonių – krūtinės ląstos kompiuterinė tomografija, bronchoskopinis tyrimas, mikroinvasiniai plaučių vėžio tyrimo metodai: mediastinotomija, pleurektomija, tarpuplaučio limfmazgių pašalinimas, vaizdo torakoskopija – 6,7 proc. ligonių ir mediastinoskopija su tarpuplaučio limfmazgių biopsija – 54 proc. ligonių. 2000–2004 m. IIIA ir IIIB stadijos nesmulkiastelinis plaučių vėžys sergančių ligonių buvo operuojama daugiau, nes didesniai jų skaičiui diagnozę siekta patvirtinti morfologiškai, be to, siekta išvengti radiologinių diagnostinių klaidų. Šiuo metu IIIA ir IIIB stadija sergantiems ligoniams chirurginis gydymas taikomas tik nuodugnai ištyrus ir morfologiškai patvirtinus naviko išplitimą.

Apibendrinus naujausių literatūros šaltinių duomenis (4 lentelė), galima teigti, kad veiksmingesnis gydymas, sąlygojantis ilgesnį ligonių išgyvenamumą, yra įvairių gydymo būdų – chirurginio, cheminio ir spindulinio gydymo deriniai. Lyginant šio tyrimo duomenis su užsienio literatūros analogiškais duomenimis, duomenys panašūs.

Lietuvoje atlikto tyrimo duomenys rodo, kad pacientams, sergantiems plaučių vėžiu, galima pasiekti 20–30 proc. geresnį gydymo rezultatą taikant sudėtinį gydymą, todėl III stadijos plaučių vėžiu sergantiems ligoniams būtina skirti papildomą gydymą (cheminį ir spindulinį) (5).

Teiginį, kad didesnė spindulinio gydymo dozė lemia ilgesnį išgyvenamumą, 2003 m. pagrindė Kauno medicinos universiteto Onkologijos klinikoje atliktas tyrimas, kurio tikslas buvo išanalizuoti veiksniai, darančius įtaką sergančiųjų plaučių vėžiu, kuriems skirtas spindulinis gydymas, išgyvenamumo prognozei. Geresnį gydymo ir išgyvenamumo rezultatų pa-

4 lentelė. Atliktų tyrimų rezultatai

Autorius	Taikytas gydymo būdas	Pacientų skaičius	Ligos stadija	Išgyvenamumo mediana (mėn.)	<i>p</i> reikšmė
M. S. Keller ir kt. 2000 (6)	Cheminis+	246	II–IIIA	38,0	p=0,56
	spindulinis gydymas Spindulinis gydymas (vienas)	242		39,0 (iš viso 44)	
D. Norkus, E. Juozaitytė ir kt., 2003 (12)	Spindulinis gydymas (30 Gy)	63	III	8,5	p=0,006
	Spindulinis gydymas (70 Gy)	52		15,8 (iš viso 12,3)	
A. Bollmann, T. Blankenburg ir kt., 2004 (7)	Spindulinis gydymas (≤60)	146	I–IIIB	14,7	p<0,001
	Spindulinis gydymas (≥60)	42		18,9 (iš viso 10,2)	
H. C. Ulutin, Y. Park, 2003 (11)	Cheminis+	25	IIIA–IIIB	15,2	p=0,027
	spindulinis gydymas Spindulinis gydymas (vienas)	26		12,0 (iš viso 14)	
Fournel ir kt., 2005 (13)	Cheminis+	212	III	14,5	SN
	spindulinis gydymas (nuoseklus gydymas) Cheminis+ spindulinis gydymas (tuo pačiu metu)			16,3	
Atlikto tyrimo duomenimis	Operacija	57	IIIA	4,9	p=0,004
	Operacija+ spindulinis (>40)+ cheminis gydymas	10		14,4	
Atlikto tyrimo duomenimis	Operacija	21	IIIB	5,0	p=0,04
	Spindulinis+ cheminis gydymas	12		12,0	

SN – statistiškai nepatikima.

siekta taikant radikalią ekvivalentinę suminę židininę dozę >50 Gy (4).

Vokietijoje 2003 m. buvo atliktas prospektyvusis tyrimas, kurio tikslas – išsiaiškinti, ar, taikant tik radioterapiją, galima prailginti ligonių, sergančių IIIB stadijos nesmulkiašteliniu plaučių vėžiu, gyvenimo trukmę. Tyrime dalyvavo 188 ligoniai, kuriems buvo naujai diagnozuotas plaučių vėžys. Jiems pirminis gydymas buvo tik radioterapija. Tiriamųjų vidutinė išgyvenamumo trukmė – 10,2 mėn., bendrasis dvejų metų išgyvenamumas – 15,8 proc. Atlikus duomenų analizę pagal Cox proporcinio mirštamumo modelį, nustatyta, kad be plaučių vėžio stadijos apšvitės dozės buvo statistiškai reikšmingas prognozinis veiksnys, turintis įtakos išgyvenamumui ($p<0,001$). Ligonų, gydytų SŽD nuo 50 Gy iki 60 Gy, išgyvenamumas buvo mažesnis nei tų, kuriems taikytos didesnės kaip 60 Gy suminės židininės dozės ($p<0,01$) (7). Diag-

nozavus plaučių vėžį, gana dažnai nustatomas neoperabilus navikas, todėl suminė spindulinio gydymo bei realizuojamos apšvitės dozės svarbios gydant šią ligą (4).

Pastarojo dešimtmečio klinikinių studijų duomenimis, geresnių rezultatų pasiekama, jeigu skiriama radikali suminė dozė hiperfrakcionavimo režimu bei derinamas spindulinis ir cheminis gydymas (4).

Rytų jungtinė onkologų grupė inicijavo tyrimą, kuriuo norėjo nustatyti, ar cheminio ir spindulinio gydymo derinys yra geriau nei spindulinis gydymas po operacijos gydant lokaliai išplitusį IIIA stadijos nesmulkiaštelinį plaučių vėžį. Tyrimo rezultatai parodė, kad statistiškai reikšmingo skirtumo, lyginant išgyvenamumą ligonių, kuriems skirtas vien spindulinis gydymas, bei ligonių, kuriems skirtas cheminio ir spindulinio gydymo derinys, nėra, vidutinis išgyvenamumas buvo 39 ir 38 mėn., atitinkamai (6).

IIIB stadijos plaučių vėžiu sergančių ligonių navikinis procesas būna išplitęs labiau nei tų, kuriems yra IIIA stadijos navikas, todėl, taikant vien spindulinį gydymą, neveikiamos atskiros metastazės, o tai sąlygoja trumpesnį išgyvenamumą. Cheminis gydymas veikia ne tik lokalų naviką, bet ir metastazes, todėl šis gydymo būdas lemia didesnę išgyvenamumą nei spindulinis gydymas.

Siekiant geresnio naviko atsako į specifinį gydymą bei ilgesnės nesmulkiąstelinio plaučių vėžiu sergančių pacientų gyvenimo trukmės, mėginami nestandartiniai spindulinio ir jo derinimo su cheminiu gydymo būdai (4).

Atliktas III fazės klinikinis tyrimas parodė reikšmingai padidėjusią III stadijos plaučių vėžiu sergančių ligonių, kuriems taikytas pagreitintas spindulinis gydymas, gyvenimo trukmę.

JAV Pietvakarių onkologų grupės patvirtintas III fazės tyrimas, kuriame vieniems ligoniams buvo taikytas vien spindulinis gydymas, kitiems – cheminio ir spindulinio gydymo derinys bei cheminio gydymo ir pagreitinto spindulinio gydymo derinys. Nustatyta, kad didžiausias vidutinis išgyvenamumas – 13,2 mėn. buvo tų ligonių, kuriems taikytas cheminio ir spindulinio gydymo derinys; 12 mėn. vidutinį išgyvenamumą lėmė cheminio ir pagreitinto spindulinio gydymo derinys, o ligoniai, kuriems skirtas vien spindulinis gydymas, išgyveno mažiausiai, vidutiniškai – 11,4 mėn. ($p=0,04$) (8).

Cheminis ir spindulinis gydymas dabar rekomenduojamas IIIB stadijos nesmulkiąstelinio plaučių vėžiu sergantiems geros funkcinės būklės ligoniams (9). Tačiau ligonių, kuriems plaučių vėžys vietiškai išplitęs, netgi gavusių radikalų gydymą, gyvenimo trukmė mažesnė. Pacientų, kuriems nebuvo taikytas sudėtinis (cheminis, spindulinis ir cheminis) gydymas, išgyvenamumas buvo statistiškai reikšmingai trumpesnis ($p=0,000$) (10).

Išvados

1. Ilgesniam nesmulkiąstelinio plaučių vėžiu sergančių ligonių išgyvenamumui įtakos turėjo ligos stadija: IIIA (T3N0-1M0) stadija sergantys ligoniai, kuriems nebuvo metastazių į tarpuplaučio limfmazgius (N veiksnys) gyveno ilgiau nei IIIB (T4N1-2M0) stadijos vėžiu sergantys ligoniai, kur įtakos turėjo ne tik N veiksnys, bet ir naviko dydis (T4).

2. IIIA ir IIIB stadijos nesmulkiąstelinio plaučių vėžiu sergantiems ligoniams, taikant trijų gydymo būdų: chirurginio, cheminio ir spindulinio gydymo derinius, galima pasiekti geresnių gydymo rezultatų – prailginti išgyvenamumą.

3. IIIA stadijos plaučių vėžiu sergantiems ligoniams statistiškai reikšminga išgyvenamumo mediana, lyginant su taikyta vien radikalia operacija, gauta skiriant chirurginį ir spindulinį gydymą (SŽD>40 Gy); chirurginį ir cheminį bei spindulinį gydymą bei II eilės cheminio gydymo derinius.

Treatment outcome of locally advanced stage IIIA/B lung cancer

Saulius Cicėnas^{1,2}, Aurelija Žalienė¹, Vydmantas Atkočius¹

¹*Institute of Oncology, Vilnius University,*

²*Institute of Rehabilitation, Sports Medicine and Nursing Lithuania*

Key words: non-small cell lung cancer; survival; stages; morphology; treatment methods; statistical analysis.

Summary. Objective. To determine survival of patients with stage IIIA/B non-small cell lung cancer considering disease stage and treatment methods.

Material and methods. A total of 304 patients with non-small cell lung cancer were treated at the Department of Thoracic Surgery and Oncology, Institute of Oncology, Vilnius University, in 2000–2004. Stage IIIA (T3N1-2M0) cancer was diagnosed for 193 (63.5%) patients and stage IIIB (T4N0-1M0) cancer was diagnosed for 111 (36.5%) patients. There were 277 (91.1%) males and 27 (8.9%) females. According to morphology, there were 219 (72%) patients with squamous cell lung cancer, 80 (26.3%) with adenocarcinoma, and 5 (1.7%) patients with large cell carcinoma. Surgery was performed in 145 patients: 84 (57.9%) patients underwent lung resection (T3-4N0-1M0), 51 (35.2%) patients – thoracotomy, and 10 (6.7%) patients – other palliative thoracic procedures (mediastinotomy, pleurectomy, mediastinoscopy). Forty-eight (30.2%) patients were treated with radiation therapy with total doses of >40 Gy and 58 (36.5%) patients were treated with radiation therapy with total doses of <40 Gy. Fifty-four (33.9%) patients were treated with Gemzar and cisplatin and 19 (11.9%) patients were treated with etoposide and cisplatin.

Results. Overall median and mean survival was 7.8 months (95% CI, 6.8 to 8.8) and 9.9 months (95% CI, 9.0 to 10.9), respectively. The median and mean survival of patients with stage IIIA cancer was 8.3 months and 10.4 months, respectively, and that of patients with stage IIIB cancer – 6.4 months and 9.0 months, respectively ($P \leq 0.05$). The median survival of the patients with stage IIIA cancer who received a combination of operation, chemotherapy, and radiation therapy with a total dose of >40 Gy was 14.4 months (mean, 14.7 months), and the median survival of those who received operation, chemotherapy, and radiation therapy with a total dose of ≤ 40 Gy was 9.7 months (mean, 14.1 months); the median survival of the patients who underwent surgery alone was 4.9 months (mean, 6.7 months) ($P=0.004$ and $P=0.007$), respectively. There was a significant difference in the median survival comparing the patients with stage IIIB cancer who underwent surgery alone and those who received a combination of radiation therapy and chemotherapy (median survival of 5.0 months [mean, 8.1 months] versus 16.8 months [mean, 17.6 months], respectively; $P \leq 0.05$).

Conclusions. Disease stage had an influence on the survival of patients with non-small cell lung cancer: patients with stage IIIA (T3N0-1M0) cancer without metastases to mediastinal lymph nodes (N factor) survived longer than patients with stage IIIB (T4N1-2M0) cancer, where not only N factor had an impact but T factor as well. Better treatment outcomes, i.e. longer survival, can be achieved when a combination of three treatment types – surgery, chemotherapy, and radiation therapy – is applied to patients with stage IIIA or IIIB non-small cell lung cancer. The patients with stage IIIA disease who received surgery and radiation therapy (total dose, >40 Gy), and combinations of surgery, chemotherapy, and radiation therapy and second-line chemotherapy showed a significantly longer survival than those who received surgery alone.

Correspondence to S. Cicėnas, Department of Thoracic Surgery and Oncology, Institute of Oncology, Vilnius University, Santariškių 1, 08660 Vilnius, Lithuania. E-mail: saulius.cicenas@vuoi.lt

Literatūra

- Jeremic B, Milicic B, Acimovic L, Milisavljevic S. Concurrent hyperfractionated radiotherapy and low-dose daily Carboplatin and Paclitaxel in patients with stage III non-small-cell lung cancer: long-term results of phase II study. *J Clin Oncol* 2005;23(6):1144-51.
- Hoang T, Xu R, Schiller JH, Bonomi P, Johnson DH. Clinical model to predict survival in chemo-naïve patients with advanced non-small-cell lung cancer treated with third-generation chemotherapy regimens based on Eastern Cooperative Oncology Group data. *J Clin Oncol* 2005;23(1):175-83.
- Stinchcombe TE, Fried D, Morris DE, Socinski MA. Combined modality therapy for stage III non-small cell lung cancer. *J Oncologist* 2006;11(7):809-23.
- Plieskienė A, Juozaitytė E, Inčiūra A, Jaruševičius L, Mažuolis D, Sakalauskas R. Sergančiųjų plaučių vėžiu prognostinių veiksnių įtaka gyvenimo trukmei. (Influence of prognostic factors on the survival of lung cancer patients.) *Medicina (Kaunas)* 2003;39(3):278-85.
- Jackevičius A, Kurtinaitis J, Cicėnas S. Plaučių vėžio gydymo rezultatai Lietuvos gydymo įstaigose. (Results of lung cancer treatment in Lithuanian medical institutions.) *Medicina (Kaunas)* 2000;36(8):812-7.
- Keller SM, Adak S, Wagner H, Herskovic A, Komaki R, Brooks BJ, et al. A randomized trial of postoperative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II and IIIA non-small-cell lung cancer. *New Eng J Med* 2000;343(17):1217-22.
- Bollmann A, Blankenburg T, Haerting J, Kuss O, Schutte W, Dunst J, et al. Survival of patients in clinical stages I–IIIB of non-small-cell lung cancer treated with radiation therapy alone. *Strahlenther Onkol* 2004;180(8):488-96.
- Sause W, Kolesar P, Taylor S, Livingston R, Komaki R, Johnson D, et al. Final results of phase III trial in regionally advanced unresectable non-small cell lung cancer: Radiation Therapy Oncology Group, Eastern Cooperative Oncology Group, and Southwest Oncology Group. *Chest* 2000;117:358-64.
- McKenne RJ, Movsas B, Shin DM, Khuri FR, Lee JS. Non-small-cell lung cancer, mesothelioma and thymoma. In: Pazdur R, Coia LR, Hoskins WJ, editors. *Cancer management: a multidisciplinary approach*. 6th ed. New York: PRR; 2002. p. 111-38.
- Makitaro R. A population-based study of lung cancer and benign intrathoracic tumors. Department of Internal Medicine. Finland: Oulun Yliopisto; 1999.
- Ulutin HC, Park Y. Preliminary results of radiotherapy with or without weekly paclitaxel in locally advanced non-small-cell lung cancer. *J Cancer Res Clin Oncol* 2003;129(1):52-6.
- Norkus D, Juozaitytė E, Inčiūra A, Plieskienė A, Mažuolis D. Konformalios spindulinės terapijos įtaka sergančiųjų plaučių vėžiu gyvenimo trukmei. (The influence of conformal radiotherapy on survival of lung cancer patients.) *Medicina (Kaunas)* 2003;39(3):271-7.
- Fournel P, Robinet G, Thomas P, Souquet PJ, Léna H, Vergnenégre A, et al. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique-Groupe Français de Pneumo-Cancerologie NPC 95-01 Study. *J Clin Oncol* 2005;23(25):5910-7.

*Straipsnis gautas 2008 11 10, priimtas 2009 06 03
Received 10 November 2008, accepted 3 June 2009*