

ПОРІВНЯННЯ РАННІХ УСКЛАДНЕНЬ, ЩО ВИНИКАЮТЬ ПРИ ЛІКУВАННІ НЕДРІБНОКЛІТИННОГО РАКУ III А СТАДІЇ (НМРЛ III А СТАДІЇ) У ПАЦІЄНТІВ, ЯКІ ОТРИМУВАЛИ НЕОАД'ЮВАНТНУ ХІМІОПРОМЕНЕВУ ТЕРАПІЮ (НХЛТ), НЕОАД'ЮВАНТНУ ХІМІОТЕРАПІЮ (НХТ) ТА НЕОАД'ЮВАНТНУ ХІМІОТЕРАПІЮ ТА АД'ЮВАНТНУ ПРОМЕНЕВУ ТЕРАПІЮ (НХТ + АД'ЮВАНТНА ПТ)

К. А. Малярчук, А. В. Ганул, Б. О. Борисюк, Л. В. Бороров, А. І. Шевченко, В. М. Совенко

Національний інститут охорони здоров'я імені П. Л. Шупика, Київ, Україна

Резюме

Вступ. Лікування НМРЛ III А стадії є надзвичайно складною проблемою для сучасної онкології, оскільки однорічна виживаність з моменту постановки діагнозу за даними Національного канцер-реєстру становить до 58%. У той же час з цим в клінічному підході до лікування даної патології існує ситуація невизначеності – ні NCCN, ні інші світові наукові літературні джерела не містять інформації щодо певного методу лікування. Перевага жодного з можливих методів лікування НМРЛ III а стадії (НХТ, нхлт, НХТ + ад'ювантна ПТ) не є доведеною по відношенню до інших. Проведене дослідження, присвячене порівнянню цих методів відносно один одного і загальної і безрецидивної виживаності. За результатами попередніх досліджень найбільш високі результати як загальної, так і безрецидивної виживаності показали пацієнти з групи нхлт. Але важливим аспектом лікування є співвідношення користі та ризику, тобто кількості та тяжкості ускладнень. Вивчення і аналіз ускладнень лікування при методиках нхт, нхлт і нхт + ад'ювантна ПТ було завданням роботи.

Мета. Дослідити і визначити кількість ускладнень в групах з NCRT, NCT і NCT + ад'ювантної ЛТ.

Матеріали та методи. Дослідження включало 3 групи пацієнтів-пацієнтів, які отримували НХЛТ, НХТ та нхт + ад'ювантну ПТ, загалом 304 особи. Всі пацієнти мали однаковий режим хіміотерапії-Цисплатин / Доцетаксел або Карбоплатин / Паклітаксел, пацієнти, які отримували променеви терапію, отримали її в сумарному дозуванні 30 Гр як в неоад'ювантному, так і в ад'ювантному режимі. Опромінення проводилося на область грудної клітини і середостіння. Пацієнти були радикально прооперовані у вигляді лобектомії, білобектомії або пневмонектомії. У ранніх роботах по даній темі був проведений аналіз виживання за шкалою Каплана і Майєра. У статті описано проведення та вивчення ускладнень лікування, які зафіксовані під час перебування пацієнтів у стаціонарі як під час проведення хіміотерапії, променевої терапії так і в післяопераційному періоді.

Ключові слова: недрібноклітинний рак легені, неоад'ювантна терапія, хіміопроменева терапія, ранні ускладнення.

ВСТУП

Лікування недрібноклітинного раку легені III стадії а (НМРЛ) незважаючи на комбіноване і комплексне лікування не дозволяє забезпечити високу виживаність – за даними Українського канцер-реєстру

58% пацієнтів живуть не більше року після постановки діагнозу [1]. У попередніх дослідженнях ми провели порівняльний аналіз виживання пацієнтів після НХТ, НХЛТ і НХТ + ад'ювантна ЛТ і встановили, що НХЛТ дає переваги щодо тривалості життя пацієнтів [2-4]. Встановлено, що найважливішим аспектом лікуваль-

ної стратегії є токсичність лікування та ризики, які воно створює для пацієнтів. Світові літературні дані з цього приводу залишаються суперечливими [5-10].

МЕТА

Основною метою дослідницької роботи було встановити характер і кількість ранніх ускладнень кожного виду лікування (zareєстрованих під час лікування) і на підставі отриманих даних зробити висновок про безпеку додавання променевої терапії до хіміотерапії в стандартному терапевтичному режимі.

І вивчити виживання, і підрахунок кількості ускладнень в групах з NCRT, NCT і NCT + ад'ювантною променевою терапією.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежені пацієнти були розділені на три групи загальною чисельністю 304 особи, група НХЛТ – 65 осіб, група НХТ – 149, НХТ + ад'ювантна ЛТ – 90 осіб. Виникли у пацієнтів ускладнення під час перебування в стаціонарі реєструвалися і підраховувалися.

Всім пацієнтам кожної групи проводилися стандартні обстеження-комп'ютерна томографія 3 зон (грудної клітини, черевної порожнини і малого тазу з внутрішньовенним контрастуванням) до і після неoad'ювантного лікування, потім кожні 3 місяці в перший рік після проведення радикального лікування, кожні 6 місяців через рік після проведення радикального лікування, і потім раз на рік, загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові, а коагулограма і ЕКГ перед кожним курсом хіміотерапії і перед радикальною операцією. Також перед початком лікування проводилася гістологічна верифікація пухлини.

Лікування полягало в проведенні радикальної операції у вигляді лобектомії, білобектомії або пневмонектомії всім пацієнтам. Кожен пацієнт отримав неoad'ювантну хіміотерапію за схемою Цисплатин/Карбоплатин і Доцетаксел / Паклітаксел в кількості 3 або 4 курсів. Променева терапія проводилася на область пухлини і лімфатичних вузлів середостіння в дозуванні 30 Грей до ад'ювантного або неoad'ювантного режиму.

РЕЗУЛЬТАТ

Встановлено, що 5 – річна виживаність в основній групі становила $28,1 \pm 5,9\%$, у групі НХТ – $10,4 \pm 3,8\%$, у групі нхт + ад'ювантна ЛТ- $5,8 \pm 2,0\%$.

За весь період лікування були зареєстровані ускладнення такі як:

– Група НХЛТ-лейкопенія, езофагіт та внутрішньо-плевральна кровотеча у одного пацієнта, пневмонія та інфаркт міокарда у одного пацієнта, післяопераційний лімфостаз, дихальна недостатність;

– Група НХТ-бронхіальний свищ і емпієма плеври у одного пацієнта, внутрішньоплевральна кровотеча і пневмонія;

Група нхт + ад'ювантна ЛТ-бронхіальний свищ.

Отже, можна зробити висновок, що в групі НХЛТ ускладнення зустрілися в 6% випадків, в групі НХТ в 2% випадків, а в групі НХТ + ад'ювантна ЛТ в 1% випадків.

ДИСКУСІЯ

Представлені результати не є достатніми для того, щоб описати кількість і характер ускладнень при лікуванні НМРЛ III а стадії, про що ясно свідчить той факт, що кількість ускладнень в групі НХТ + ад'ювантна ЛТ, ніж кількість ускладнень в групі нхт, хоча перший метод лікування є більш токсичним.

Жоден випадок виниклих ускладнень не привів до необхідності припинення лікування. Особливої уваги заслуговує інфаркт міокарда, що виник в групі НХЛТ, який може бути результатом підвищення токсичності лікування при поєднанні хіміо і променевої терапії.

Таким чином, в роботі не виявлено достовірної різниці в кількості ускладнень між обраними методами дослідження. Це є підставою для проведення подальших досліджень у вивченні даного питання і на даний момент не свідчить про необхідність відмовлятися від лікування із застосуванням променевої терапії через його потенційної токсичності.

Робота є частиною НДР кафедри, публікується за власні кошти, конфлікт інтересів відсутній.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Національний реєстр раку. URL: <https://www.socialstyrelsen.se/en/statistics>
2. Prospects of neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with stage iii a non-small cell lung cancer as a method of improving survival / Maliarchuk Katerina, Ganul Andrey V., Borisyuk Bogdan O. et al. Wiadomości Lekarskie. 2022. Vol. LXXV, ISSUE 4, PART 2. P. 949-954.

3. Correlation of relapse-free survival with neoadjuvant treatment in patients with stage iii non-small cell lung cancer / Maliarchuk Katerina, Ganul Andrey V., Borisyuk Bogdan O. et al. Wiadomości Lekarskie. 2022. VOL.LXXV, ISSUE 9. PART 1. P. 2098-2102.
4. Кореляція ступеня морфологічної відповіді пухлини з виживаністю після комплексного лікування резектабельного недрібноклітинного раку легені (НДРЛ) IIIA стадії / Захарічев В., Бороров Л., Шевченко А., Мальярчук К. Збірник праць Національної медичної академії імені П.Л. Шупика. 2019. 2. 2(20).7.
5. Посібник NCCN з клінічної практики в онкології (NCCN Guidelines®) недрібноклітинний рак легенів версія 3. 2020.
6. Логан Д. М., Лохрін К. А., Дарлінг Г. та ін. Ад'ювантна променева терапія та хіміотерапія при недрібноклітинному раку легенів II або IIIA стадії після повної резекції. Провінційна група по захворюванню на рак легенів. 1997. 1(5). 366-378.
7. Госс Г., Пасзат Л., Ньюман Т. Е. та ін. застосування передопераційної хіміотерапії з післяопераційною променевою терапією або без неї при технічно резектабельному недрібноклітинному раку легенів IIIA стадії. Керівництво по боротьбі з попереднім раком. Провінційна група по захворюванню на рак легенів. 1998. 2(1). 32-9.
8. Карденал Ф., Пальмеро Р. Лікування резектабельного недрібноклітинного раку легенів стадії IIIA. Торакальний онкол. 2017. 12(2). 314-322. doi: 10.1016/j.jtho.2016.09.122.
9. Консенсус китайських експертів щодо діагностики та лікування передової стадії первинного раку легенів (версія 2016 року) / Юанкай С. І., Ян С., Цзіньмін Ю. та ін. Азіатсько-Тихоокеанський журнал керівних принципів. 2016. doi:10.1111/ajco.12608.
10. терміни операції після неoad'ювантної хіміопроменевої терапії при місцево поширеному недрібноклітинному раку легені / Гао С. Дж., Корсо К. Д., Ван Е. Х. та ін. 2016.12(2). 314-322. doi: 10.1016/j.jtho.2016.09.122.
11. Коші М., Федева С. А., Малік Р. та ін. Покращена виживаність, пов'язана з неoad'ювантною хіміопроменевою терапією у пацієнтів з недрібноклітинним раком легенів клінічної стадії IIIA(N2). Торакальний онколог. 2013. 8(7). 915-22. doi: 10.1097/JTO.0b013e31828f68b4.
12. Шах А. А., Беррі М. Ф., Цзао С. та ін. Індукційна хіміопроменева терапія не перевершує тільки індукційну хіміотерапію при раку легенів IIIA стадії. Торакальна хірургія. 2012. 93(6). 1807-12. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.03.018.
13. Цвіттер Мю, Ковач В., Смердель У., Строян П. Гемцитабін, цисплатин та гіперфракціонована прискорена променева терапія локально розповсюдженого недрібноклітинного раку легенів: клінічне випробування. Торакальний онкол.

REFERENCES

1. Національний реєстр раку. Available from: <https://www.socialstyrelsen.se/en/statistics>.
2. Maliarchuk Katerina, Ganul Andrey V., Borisyuk Bogdan O., Bororov Leonid V., Shevchenko Anatoly I., Sovenko Vladimir M.. (2022). Prospects of neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with stage iii a non-small cell lung cancer as a method of improving survival. Wiadomości Lekarskie, LXXV, 4, 2, 949-954.
3. Maliarchuk Katerina, Ganul Andrey V., Borisyuk Bogdan O., Bororov Leonid V., Shevchenko Anatoly I., Sovenko Vladimir M.. (2022). Correlation of relapse-free survival with neoadjuvant treatment in patients with stage iii non-small cell lung cancer. Wiadomości Lekarskie. LXXV, 9, 1, 2098-2102.
4. Zakharichev V., Bororov L., Shevchenko A., Malyarchuk K. (2019). Korelyatsiya stupenya morfolohichnoyi vidpovidy pukhlyny z vyzyhvanisty pislya kompleksnoho likuvannya rezektabel'noho nedribnoklitynnoho raku leheni (NDRL) IIIA stadiyi [Correlation of the degree of tumor morphological response with survival after complex treatment of stage IIIA resectable non-small cell lung cancer (NSCLC)]. Proceedings of the National Medical Academy named after P. L. Shupyka, 2, 2(20), 7.
5. Posibnyk NCCN z klinichnoyi praktyky v onkologiyi (NCCN Guidelines®) nedribnoklitynnyy rak leheniv: versiya 3.2020 [NCCN Clinical Practice Guideline in Oncology (NCCN Guidelines®) Non-Small Cell Lung Cancer: Version 3.2020].
6. Lohan, D. M., Lokhrin, K. A., Darlinh, H. ta in. (1997). Ad'yuvantna promeneva terapiya ta khimioterapiya pry nedribnoklitynnomu raku leheniv II abo IIIA stadiyi pislya povnoyi rezektsiyi [Adjuvant radiotherapy and chemotherapy in stage II or IIIA non-small cell lung cancer after complete resection]. Provincial Group on Lung Cancer, 1(5), 366-378.
7. Hoss, H., Paszat, L., N'yuman, T. E. ta in. (1998). Zastosuvannya peredoperatsiynoyi khimioterapiyi z pislyaoperatsiynoyu promenevoyu terapiyeu abo bez neyi pry tekhnichno rezektabel'nomu nedribnoklitynnomu raku leheniv IIIA stadiyi. Kerivnytstvo po borot'bi z poperednim rakom [Use of preoperative chemotherapy with or without postoperative radiation therapy in technically resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. A guide to dealing with pre-cancer]. Provincial Lung Cancer Panel, 2(1), 32-9.

8. Kardenal, F., Pal'mero, R. (2017). Likuvannya reze-ktabel'noho nedribnoklitynnoho raku leheniv stadiyi IIIA [Treatment of stage IIIA resectable non-small cell lung cancer]. *Thoracic Oncol.*, 12(2), 314–322. doi: 10.1016/j.jtho.2016.09.122.
9. Yuankay, S.I., Yan, S., Tsizinmin, YU. ta in. (2016). Konsensus kytais'kykh ekspertiv shchodo diahnozyky ta likuvannya peredovoyi stadiyi pervynnoho raku leheniv (versiya 2016 roku) [Consensus of Chinese experts on the diagnosis and treatment of advanced stage primary lung cancer (2016 version)]. *Asia Pacific Guidelines Journal*. doi:10.1111/ajco.12608.
10. Hao, S. Dzh., Korso, K. D., Van, E. KH. ta in. (2016). Terminy operatsiyi pislya neoad'yuvantnoyi khimio-promenevoyi terapiyi pry mistsevo poshyrenomu nedribnoklitynnomu raku leheni [Terms of surgery after neoadjuvant chemoradiotherapy in locally advanced non-small cell lung cancer], 12(2), 314–322 doi: 10.1016/j.jtho.2016.09.122.
11. Koshi, M., Fedeva, S. A., Malik, R. ta in. (2013). Pokrashchena vyzhyvanist', pov'yazana z neoad'yuvantnoyu khimiopromenevoyu terapiyeyu u patsiyentiv z nedribnoklitynnym rakom leheniv klinichnoyi stadiyi IIIA(N2) [Improved survival associated with neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with clinical stage IIIA(N2) non-small cell lung cancer]. *Thoracic oncologist*, 8(7), 915–22. doi: 10.1097/JTO.0b013e31828f68b4.
12. Shakh, A.A., Berri, M. F., Tszao, S. ta in. (2012). Induktsiyna khimiopromeneva terapiya ne perevershuye til'ky induktsiynu khimioterapiyu pry raku leheniv IIIA stadiyi [Induction chemotherapy is not superior to induction chemotherapy alone in stage IIIA lung cancer]. *Thoracic Surgery*, 93(6), 1807–12. doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.03.018.
13. Tsvitter, M., Kovach, V., Smrdel', U., Stroyan, P. Hemtsyabin, tsysplatyn ta hiperfraktsionovana pryskorena promeneva terapiya lokal'no rozpovsyudzheno ho nedribnoklitynnoho raku leheniv. Klinichne vyprobuвання [Gemcitabine, cisplatin and hyperfractionated accelerated radiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer. Clinical trial]. *Torakal'nyy onkol.*

Summary

COMPARISON OF EARLY TREATMENT-EMERGENT COMPLICATIONS OF STAGE III A NON-SMALL CELL CARCINOMA (NSCLC STAGE III A) IN PATIENTS TREATED WITH NEOADJUVANT CHEMORADIO THERAPY (NHLT), NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY (NCHT), AND NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY AND ADJUVANT RADIATION THERAPY (NCHT + ADJUVANT

K. A. Malyarchuk, A. V. Ganul, B. O. Borysyuk, L. V. Bororov, A. I. Shevchenko, V. M. Sovenko

P. L. Shupyk National Institute of Health Protection, Kyiv, Ukraine

Treatment of STAGE III A NSCLC is an extremely difficult problem for modern oncology, since the one-year survival rate from the moment of diagnosis according to the National Cancer Registry is up to 58%. At the same time, there is a situation of uncertainty in the clinical approach to the treatment of this pathology – neither NCCN nor other world scientific literature sources contain information regarding a specific treatment method. The advantage of none of the possible methods of treatment of stage III NSCLC (HCT, NHLT, HCT + adjuvant PT) is not proven in relation to others. The conducted study is devoted to comparing these methods in relation to each other and overall and relapse-free survival. According to the results of previous studies, the highest results of both general and relapse-free survival were shown by patients from the NHLT group. But an important aspect of treatment is the ratio of benefit and risk, that is, the number and severity of complications. The study and analysis of complications of treatment with the methods of NXT, NHLT and NXT + adjuvant PT was the task of the work. **Goal.** To investigate and determine the number of complications in groups with NCRT, NCT and NCT + adjuvant LT.

Materials and methods. The study included 3 groups of patients – patients who received NHLT, NHT and NHT + adjuvant PT, a total of 304 people. All patients had the same chemotherapy regimen-Cisplatin / Docetaxel or Carboplatin / Paclitaxel, patients receiving radiation therapy received it in a total dosage of 30 Gy in both neoadjuvant and adjuvant regimens. The irradiation was carried out on the chest and mediastinum area. Patients underwent radical surgery in the form of lobectomy, bilobectomy or pneumonectomy. In early works on this topic, an analysis of survival on the Kaplan and Mayer scale was carried out. The article describes the conduct and study of treatment complications that were recorded during the stay of patients in the hospital both during chemotherapy, radiation therapy and in the postoperative period.

Keywords: non-small cell lung cancer, neoadjuvant therapy, chemoradiotherapy, early complications