

О.А.Суховерша¹
І.В.Біленький³
С.М.Чекан¹
В.А.Коссе²
В.В.Лизогуб⁴

¹ Дніпропетровська державна медична академія

² Дніпропетровський медичний інститут народної медицини

³ Дніпропетровська міська багатопрофільна клінічна лікарня №4

⁴ Науково-виробничий центр „Медичні технології”

Ключові слова: недрібноклітинний рак легені, терапевтичний патоморфоз, індукційна хімотерапія.

Надійшла: 22.10.2006

Прийнята: 04.11.2006

УДК 616.24-006.6-07-085.28-089.87

ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ПАТОМОРФОЗ ЯК КРИТЕРІЙ ЕФЕКТИВНОСТІ ІНДУКЦІЙНОЇ ХІМОТЕРАПІЇ МІСЦЕВО-РОЗПОВСЮДЖЕНОГО НЕДРІБНОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНІВ

Резюме. Метою дослідження було вивчення лікувального патоморфозу (ЛПЗП) недрібноклітинного раку легені (НДРЛ) і визначення його ролі, як критерію ефективності індукційної хімотерапії (ІХТ). У дослідження були включені 152 хворих IIIA ст. НДРЛ, яким проводилось комплексне лікування з ІХТ (102 пацієнти) і без ІХТ (50). Проведений аналіз якісних та кількісних патоморфологічних змін в операційних препаратах пухлин після 2-х курсів платин-вміщуючої ІХТ (ЕР). Операбельність хворих у групі з ІХТ була достовірно вищою, ніж у контрольній (72,6% і 56,0%), що є свідченням ефективності ХТ як методу індукційного впливу. Оцінка ІХТ має бути комплексною, тобто досягнутий клінічний ефект мусить бути підтверджений морфологічним дослідженням. Під впливом ІХТ у НДРЛ відмічено розвиток ЛПЗП різного ступеня: 0-1 ст. – 51%, 2-3 ст. – у 48%, 4 ст. – у 1%. Краще реагують на ХТ пухлини з низьким ступенем диференціювання. Під впливом ІХТ достовірно знижувався об'єм життєздатної пухлинної паренхіми і проліферативна активність онкоцитів, що є важливим елементом прогнозування подальшої перебігу процесу. Резектабельність пухлин корелювала зі ступінню їх ЛПЗП, що обґрунтовує необхідність досягнення максимального клінічного ефекту ІХТ.

Sukhoversha O.A., Bilen'kiy I.V., Chekan S.M., Kosse V.A., Lisogub V.V. Therapeutic pathomorphosis of advanced NSCLC as a criteria for effectiveness of induction chemotherapy.

Summary. The aim of the study was the investigation of therapeutic pathomorphosis (ThP) of non-small cell lung cancer (NSCLC) and definition of its role as a criteria for effectiveness of induction chemotherapy (ICT). In the context of investigation there were 152 patients with IIIA st. NSCLC, being treated with ICT (102 pts) and without it (50 pts). The analysis of qualitative and quantitative pathomorphological changes in tumors after platinum-based ICT was performed. Patients' operability in the group with ICT was significantly higher than in control group (72.6% versus 56.0%) that proves the effectiveness of ICT as a method of induction influence. The ICT estimation has to be complex, that means – the clinical effect should be verified by pathomorphological studies. Under the influence of ICT in NSCLC noticed the different ThP: 1 st. – 51%, 2-3 st. – 48%, 4 st. – 1% with better response rate in low-differentiation tumor. Being influenced by ICT, the part of viable tumors' parenchyma and its proliferating activity has significantly decreased, that is the essential component of further prognosis. The tumors' resectability correlated with the level of its ThP, which serves the basis for necessity of reaching the maximal clinical effect of ICT.

Key words: non-small cell lung cancer, therapeutic pathomorphosis, induction chemotherapy.

Вступ

Рак легенів (РЛ) залишається основною причиною смерті від злоякісних новоутворень у світі. Захворюваність на РЛ в Україні складає 46,2 на 100 000 населення (серед чоловіків – 84,8) і не має тенденції до зниження (МОЗ України, 2003; Alberg A.J. et al., 2005; Greil R., 2006). Близько 75% РЛ відносять до його недрібноклітинного варіанту (НДРЛ). Лікування даного захворювання є надзвичайно складним завданням, так як на момент встановлення діагнозу 70-80% хворих перебувають в III-IV стадії і загальна 5-річна виживаність у пацієнтів цієї групи не

перевищує 7-9% (Полоцкий Б.Е. и соавт., 2003; Bonomi P., 2005; Movsas B., 2005).

Важливим компонентом комплексного і комбінованого лікування поширених форм РЛ залишається хімотерапія (ХТ), метою якої є знищення неопластичної паренхіми внаслідок деструкції та загибелі онкоцитів, або обмеження шляхом пригнічення їх росту та розмноження. Завдяки ліквідації або обмеженню агресивного пулу онкоцитів зі зниженням його проліферативного, інвазивного і метастатичного потенціалу створюються умови для переведення новоутворень у «резектабельний» стан, зменшення частоти рецидивування і метаста-

зування пухлини і таким чином - для продовження життя хворих.

Найважливішими елементами прогнозу та оцінки ефективності ХТ є морфологічні способи оцінки та інтерпретації ступенів індукованих патоморфологічних змін у пухлині (Галахін К.А. и соавт., 2000). Для уніфікації підходів, можливості проведення порівняльного аналізу і підвищення достовірності розроблено цілий ряд схем лікувального патоморфозу злоякісних пухлин (ЛПЗП). Найпоширенішою є схема Г.А.Лавникової (1976), де основою оцінки обрана зміна загальної структури пухлини на тканинному (взаємовідношення строма/паренхіма, структурна атипія) і клітинному рівні (ступінь дистрофії та поліморфізму клітин, мітотична активність) (Лавникова Г.А., 1976).

Адекватне лікування онкохворого неможливе без точної морфологічної верифікації пухлинного процесу і аналізу ЛПЗП. Вивчення особливостей ЛПЗП дозволяє глибше зрозуміти суть канцерогенезу, визначити глибину та характер змін у новоутворенні під впливом терапії, оцінити її направленість, навіть у відсутності клінічно-відчутного позитивного ефекту. Об'єктивна оцінка ЛПЗП має особливий клінічний сенс, насамперед для планування і корекції наступних етапів лікування, визначення доцільності операції.

Метою нашого дослідження було вивчення терапевтичного патоморфозу пухлин у хворих місцево-поширеним недрібноклітинним раком легені (НДРЛ) і визначення його ролі, як критерію ефективності індукційної хіміотерапії.

Матеріали і методи

Дослідження з включенням 152 хворих IIIA ст. (T2-3N1-2M0) НДРЛ проведено на базі Дніпропетровського міського онкоторакального центру в 1995-2006 рр. Клінічну групу склали 102 пацієнти (75 – плоскоклітинний рак (ПР), 27 – аденокарциноми (АК)). Серед них у 55 був рак правої легені, 47 – лівої, чоловіків було 93, жінок - 9. Індукційну хіміотерапію (ІХТ) проводили за схемою EP (цисплатин 70 мг/м² Д1, етопозид 120 мг/м² в Д1-3) – 2 курси з 3-х тижневим інтервалом. У контрольній групі було 50 хворих (32 – з ПР, 18 – з АК), у яких не застосовувались методи індукційного лікування. Серед них було 23 пацієнтів з раком правої легені і 27 – лівої, 40 чоловіків і 10 жінок. Обидві групи були схожі за віковим складом (середній вік 57,2 та 55,4 років відповідно), загальним станом (статус ECOG 0-1) та супутньою патологією.

Хворі проходили повне клініко-лабораторне, рентгенологічне (включно з КТ- та МР-ТГ), ендоскопічне та сонографічне обстеження до лікування та через 2 тижні після завершення ІХТ. Операції з обов'язковою медіастинальною лімфодисекцією виконували через 3 тижні після останнього курсу ІХТ.

Патоморфологічні дослідження операційного матеріалу проводили стандартними цито-

логічними, гістологічними та імуногістохімічними методами. Для оцінки ЛПЗП вивчали показники, які в найбільшій мірі відображають зміни в новоутвореннях під дією цитостатиків: структуру та диференціювання, вторинні зміни в них (ступінь дистрофії, поліморфізму онкоцитів, некрозу, фіброзу та гіалінозу, характер і силу запальної реакції). Частка пухлинної паренхіми без ознак пошкодження оцінювалось у 20 випадкових полях зору, з використанням морфометричної 25-вузлової сітки. Оцінка ЛПЗП проводилась за схемою Лавникової Г.А. (1976).

Імуногістохімічним (ІГХ) методом визначали рівень експресії PCNA, який відображає насамперед репаративні процеси в клітині, і безумовно її проліферативну активність (ПА), а відтак - темпи росту пухлини, її метастатичний потенціал, резистентність до лікувальних впливів та прогноз [Налескіна Л.А. та співавт., 2002; Kogan E.A. et al., 2004]. Первинними антитілами у роботі використані моноклональні антитіла (мкАТ) миші проти антигену ядер проліферуючих клітин PC-10 фірми "Dako" (Данія), як вторинні – біотинільовані мкАТ до імуноглобулінів миші "Dako", як третинні – авідин-біотиновий комплекс "Dako". Кожна партія препаратів для ІГХ-дослідження супроводжувалась контролем. Результати ІГХ-реакції оцінювали як відсоток PCNA-позитивних онкоцитів по відношенню до 2000 підрахованих.

Дослідження проводили на мікроскопі Axioplan (Zeiss) з системою відеовиводу та аналізу зображень, обладнаної програмою ImagePro. Зображення гістологічних препаратів при збільшенні об'єктиву $\times 40$ зберігали на жорсткому диску у форматі TIFF. Отримані результати аналізувались з використанням статистичних методів.

Результати та їх обговорення

Гістологічна структура пухлин контрольної групи відповідала загальноновизнаним критеріям. У більшості хворих був ПР (64%), в якому переважали новоутворення з високим та помірним диференціюванням (G1-2) (68,8%). Для АК характерними були низькодиференційовані пухлини (G3) (77,8%) (табл.1).

У 41 випадку (82%) спостерігалось метастатичне ураження МЛВ (N2-статус). Окремо аналізувався об'єм життєздатної пухлинної паренхіми (ОПП) та її ПА по експресії PCNA. Більшість пухлин клінічної групи також мали плоскоклітинний гістотип (73,5%) і метастатичне ураження МЛВ (56,8%). Серед ПР 53,3% новотворів мали G1-2, а серед АК – лише – 33,3%.

Гістологічна картина центральних та периферичних ділянок новотворів обох груп мала певні відмінності, що пояснюється особливостями кровопостачання даних зон і характером росту пухлини (від центру до периферії). Найбільш інформативними для аналізу і оцінки терапевтичного впливу слід вважати периферичні ділянки пухлин, що послужило обґрунтуванням зосередження уваги саме на них.

Загальна характеристика пухлин клінічних груп

	Контрольна група (n)			Клінічна група (n)		
	ПР	АК	Всього	ПР	АК	Всього
Всього	32	18	50	75	27	102
G1-2	22	4	26	40	9	49
G3	10	14	24	35	18	53
T3N1	8	1	9	38	6	44
T1-3N2	24	17	41	37	21	53
ОПП (%)	52,9	54,1	-	24,8	16,5	-
PCNA (%)	35,0	37,1	-	28,9	15,3	-

Загальна характеристика терапевтичного патоморфозу пухлин клінічної групи

Під впливом ІХТ мав місце лікувальний ефект, який дозволяв диференціювати пухлину на чутливу до ХТ та резистентну. Патоморфологічні зміни спостерігались на всіх рівнях структурної організації новоутворення, однак їх характер і ступінь були різною.

Ефективна ІХТ

У разі ефективної ІХТ пухлина зменшувалась у розмірах, набувала більш чітких контурів та ущільнювалась, знижувалась параканкрозна інфільтрація та лімфангіт, об'єм дистелектазованих і ателектазованих ділянок легенів. При макроскопічному дослідженні виявлялось більш чітке відмежування пухлини від неушкоджених тканин, значна присутність фіброзного компоненту (рис.1).

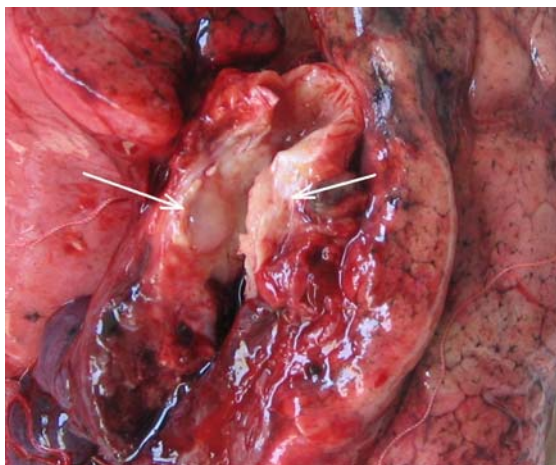


Рис.1. Центральний рак правої легені (ПР), операційний препарат. Чіткість контурів пухлини головного бронху у разі ефективної ІХТ.

Мікроскопічно, на органному рівні у центральних ділянках пухлини виявлялись широкі поля некрозу або гіалінозу строми, розростання грануляційної та більш зрілої сполучної тканини, серед яких локалізувались окремі групи потворних пухлинних клітин, часто – зі значними дистрофічними змінами. Лейкоцитарної інфільтрації в цій зоні, як правило не відмічалось, або вона була незначною. Інколи, навколо онкоцитів, що гинули, утворювались гранульоми сторонніх тіл з гігантськими багатоядерними

клітинами та поля ксантомних елементів (рис.2). У периферичних відділах реєструвались аналогічні зміни, однак із значно меншою присутністю дистрофії та некрозу. У цій зоні спостерігався значний поліморфізм та атипія онкоцитів, "апоптотичні тільця", дисконкомплексація пухлинної тканини, помірна лімфоплазмоцитарна інфільтрація строми. Виявлялись окремі зони проліферації, в яких чітко просліджувався гістотип процесу (рис.3).

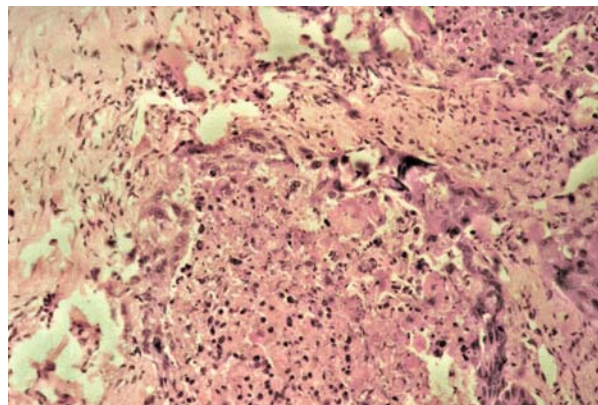


Рис.2. Плоскоклітинний рак, центральна частина: виражена дисконкомплексація пухлинної тканини, поліморфізм та химерність обрисів, дистрофія онкоцитів, пухлинні гіганти, поля некрозу, фіброз, дифузна лейкоцитарна інфільтрація. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$.

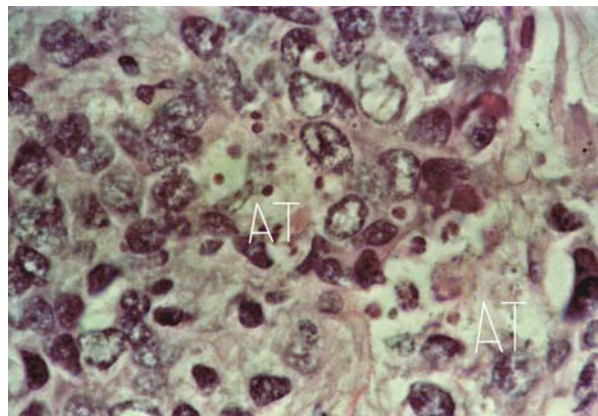


Рис.3. Плоскоклітинний рак, периферичний відділ: поліморфізм онкоцитів, апоптотичні тільця (АТ). Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 400$.

Під впливом ІХТ у неопластичній паренхімі виникала своєрідна „запальна реакція”, лімфо- та

плазмоцитарна інфільтрація, певні судинні зміни (повнокров'я, стаз крові, набухання ендотелію, склероз судинних стінок) (рис.4). У випад-

ку аденокарцином спостерігалась десквамація та некроз онкоцитів у просвітах залоз.

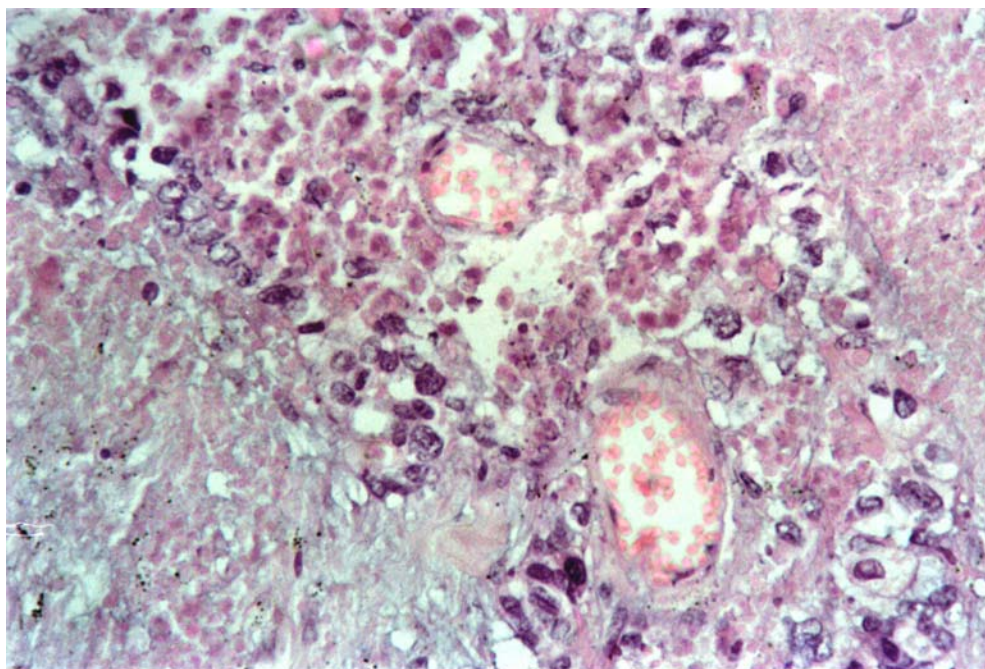


Рис.4. Плоскоклітинний рак легені після ІХТ: повнокров'я судин, набухання їх ендотелію. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 200$.

На клітинному рівні відмічено збільшення розмірів ракових клітин, нечіткість їх контурів, химерність обрисів, появу клітин у вигляді багатоядерних симпластів. У цитоплазмі онкоцитів спостерігалось набухання, зернистість, інколи – формування вакуолів різної величини. У ядрі відбувалась конденсація хроматину, або його розпад на фрагменти різноманітної форми. Відмічено збільшення кількості патологічних мітозів (у тому числі - колхциноподібних) на фоні загального пригнічення мітотичної активності (рис.5).

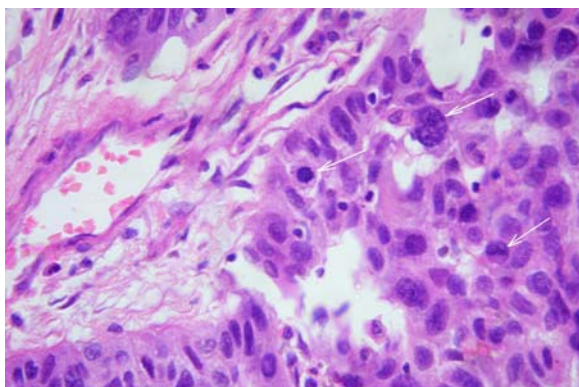


Рис.5. Плоскоклітинний рак легені після ІХТ. Патологічні мітози. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 400$.

Прилягаюча до пухлини легенева тканина була фіброзованою, з лейкоцитарною інфільтрацією переважно у безпосередній близькості

від пухлини. В інфільтраті переважали лімфоцити та плазмоцити. У ряді випадків виявлялась типова грануломатозна реакція.

Низькодиференційований плоскоклітинний та аденогенний рак

Незважаючи на гістогенез, патоморфологічні зміни, викликані ІХТ, у низькодиференційованих пухлинах були однотипними. У випадку ефективної ІХТ суттєво порушувалась гістоархітекtonіка новоутворення. У центральних відділах спостерігались широкі поля некрозів та гіалінозу, що межували з ділянками розрихленої, набряклої стромы. Загальна васкуляризація пухлини виглядала різко збідненою, судини були здебільшого тромбовані, їх стінки - склерозовані. Запальна реакція в новоутворенні була дифузною, помірною, у запальному інфільтраті переважали лімфоцити, нейтрофіли та макрофаги. Неопластична паренхіма зберігалась у вигляді окремих груп дистрофізованих, «потворних» онкоцитів, навколо яких формувались «гранульоми сторонніх тіл».

Периферичні відділи новоутворень характеризувались меншим вмістом некрозів і більш вираженими десмопластичними процесами з формуванням грануляційної та рихлої сполучної тканини, серед якої спостерігались острівки збереженої пухлинної паренхіми у вигляді груп, пластів та окремих онкоцитів. Багато пухлинних клітин перебували в стані дистрофії та апоптозу, деякі – з наявністю патологічних мітозів, відмічена велика кількість пухлинних гігантів. Судинно-мезенхімальна реакція цієї зони була помірною, васкуляризація - добре вираженою. Спостерігалась внутрішньосудинна

агрегація клітин крові з набряком і деструкцією ендотеліоцитів, явищами стазу і тромбозу. У деяких випадках визначались пухлинні емболи в судинах мікроциркуляторного русла. У запаль-

ному інфільтраті переважали лімфоцити, плазматичні та гістіоцити (рис.6). Життєздатними після ІХТ залишалось не більше 30% пухлинних клітин.

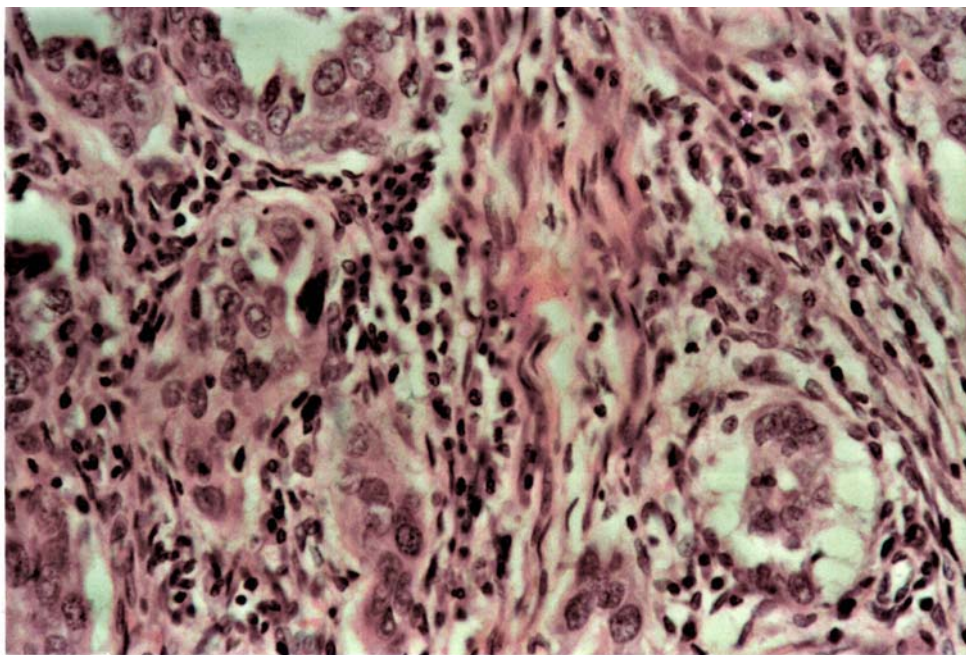


Рис.6. Плоскоклітинний низькодиференційований рак, периферія: групи проліферуючих онкоцитів, пухлинні гіганти, дифузна лейкоцитарна інфільтрація, вогнищева проліферація стромальних елементів. Забарвлення гематоксином і еозином. $\times 200$.

Плоскоклітинний рак високого та помірного диференціювання

Високо- та помірнодиференційований ПР суттєво гірше реагував на ІХТ у порівнянні з низькодиференційованим. Дискомплексація неопластичної паренхіми була помірною, що супроводжувалось появою ділянок з втратою компактної будови і вогнищевою дисоціацією пухлинних пластів та комплексів на окремі, хаотично розміщені групи та острівки. Дистрофічним змінам та апоптозу насамперед піддавались онкоцити саме таких ділянок. Спостерігались

Аденогенний високо- та помірнодиференційований рак

Менш всього ІХТ впливала на високодиференційовані АК. При цьому тільки у окремих ділянках відмічався невластивий пухлині поліморфізм та дистрофія онкоцитів, незначні ділянки некрозу та фіброзу при збереженні загальної структури новоутворення. Спостерігались поодинокі апоптичні тільця, поодинокі пухлинні гіганти. Запальна реакція була слабо виражена, проявлялась вогнищевими, переважно периваскулярними, лімфо-плазматичними інфільтратами (рис.8). До 80-90% онкоцитів після ІХТ не мали ознак пошкодження.

Нефективна ІХТ
У випадку стабілізації та прогресування процесу на фоні проведеної ІХТ по клінічній оцінці мікроскопічні зміни в пухлині були нерівномірними. Більшість зон характеризувались

поодинокі «пухлинні гіганти». Відмічено також вогнищеве зникнення паренхіми за рахунок її часткового некрозу і нерівномірного фіброзу. Стромальний каркас пухлини був розрихлений, з внутрішньосудинною агрегацією клітин крові з явищами стазу і ознаками периваскулярного набряку. Помірно вираженою була і стромальна запальна реакція, яка носила характер дифузної межучочної. У запальному інфільтраті переважали лімфоцити, плазматичні клітини, гістіоцити та макрофаги (рис.7). Близько 70% відсотків неопластичної паренхіми після ІХТ залишались життєздатними.

тими ж патоморфологічними порушеннями, як і у випадку ефективної ІХТ. Однак, окремі ділянки мали мінімальні морфологічні структурні і клітинні зміни, причому у випадку прогресування зона пошкоджень зменшувалась. Таким чином, об'єм пухлинної паренхіми, яка здатна до проліферації (життєздатної) залишався значним у випадках прогресування на фоні ІХТ.

Оцінка ЛПЗП клінічної групи

Під впливом ІХТ у пухлинах відмічено розвиток ЛПЗП різної ступені: 0 ст. – у 8 випадках (7,8%), 1 ст. – у 44 (43,1%), 2 ст. – у 41 (40,2%), 3 ст. – у 8 (7,8%), 4 ст. – у 1 (1%) (табл.2). Загальні показники пошкодження були схожими для обох гістотипів: близько половини пухлин мали помірні і високі ступені ЛПЗП (2-3). Однак, очевидною була залежність ЛПЗП від диференціювання пухлин. Найбільш «чутливими» до ІХТ були низькодиференційовані раки (як ПР, так і АК), у яких

ЛПЗП помірної та високої ступені (2-3) спостерігався у 67,9% випадків, що у вдвічі більше, ніж у пухлин з G1-2, у яких ЛПЗП переважно

був 1 ст. (57,1%), а у 14,3% спостережень новоутворення практично залишались неушкодженими.

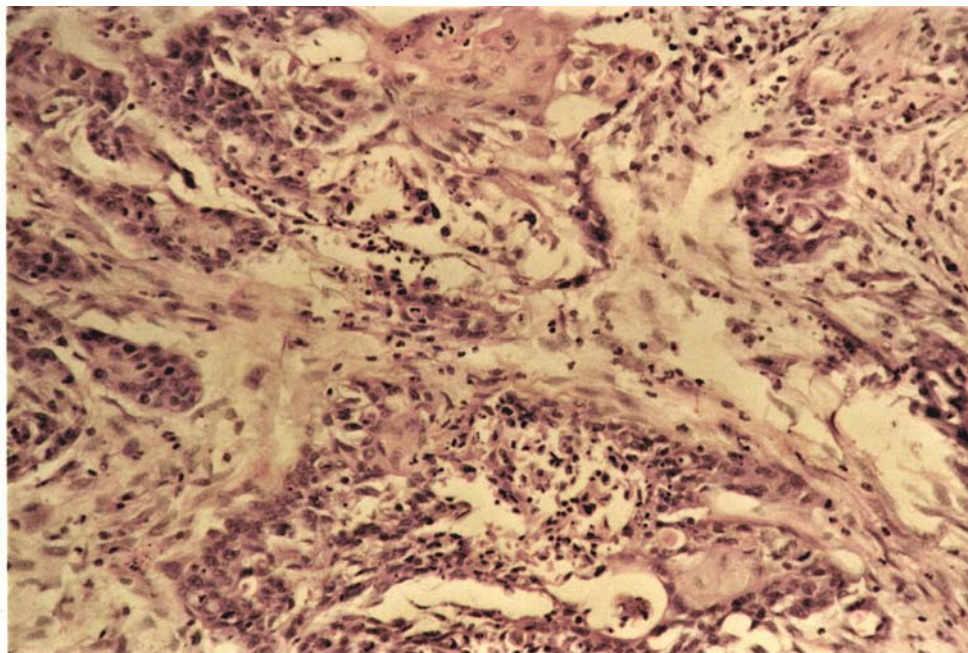


Рис.7. Плоскоклітинний високодиференційований рак: помірна дисконфлексія паренхіми, вогнищевий некроз, нерівномірний фіброз, помірна дифузна запальна реакція. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$.

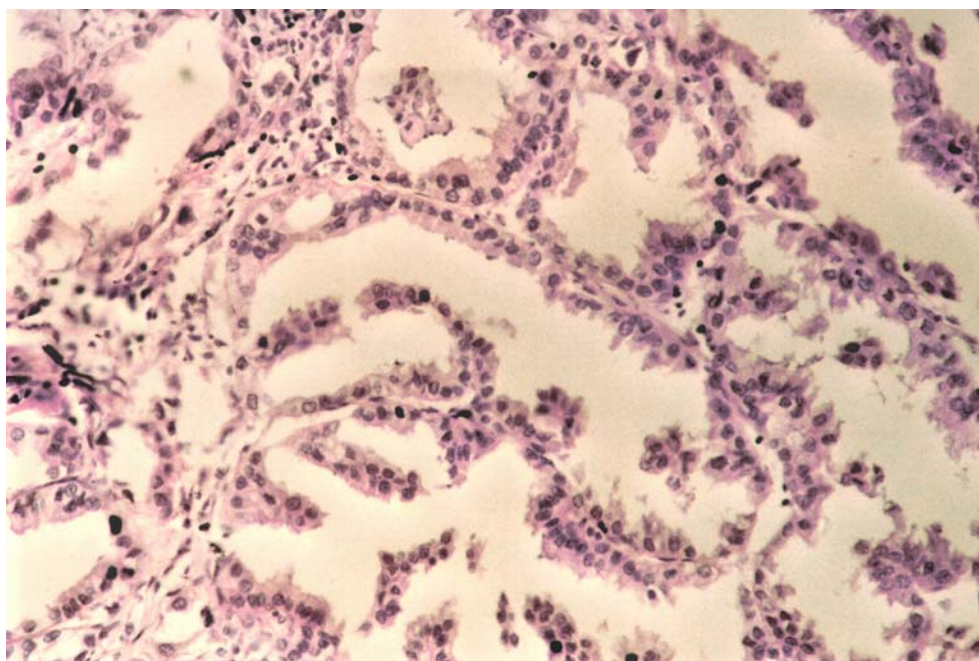


Рис.8. Аденокарцинома високодиференційована: мінімальні зміни пухлинної тканини, незначна запальна реакція. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 100$.

Аналіз ЛПЗП у залежності від N2-статусу пухлин показав, що у випадку відсутності метастазів у МЛІВ краще на ІХТ реагують ПР (відсоток пошкоджень 2-3 ст. – 60,5% проти 33,3% у АК), а при наявності N2 навпаки, вища ефективність у АК (52,4% проти 37,8%). У той же час,

N-статус не мав жодного впливу на ЛПЗП у залежності від ступені диференціювання: і у N1 і в N2-випадках пухлини з G3 реагували значно краще, ніж новоутворення з G1-2.

У випадках ефективною ІХТ, вивчення ЛПЗП було доповнене визначенням її ПА та ОПП (без

ознак дистрофії, апоптозу). Проліферативна активність онкоцитів аналізувалась по експресії PCNA і у пухлинах контрольної групи складала 35,0% для ПР і 37,1% для АК. Після проведення ІХТ експресія PCNA зменшувалась як у випадку ПР (до 28,9%), так і АК (15,3%) (рис. 9, табл. 1). Аналогічні тенденції виявлені і у відношенні ОПП, що є дотичним свідченням взаємопов'язаності даних параметрів. У пухлинах контрольної групи ОПП складав 52,9% для ПР і

54,1% для АК. Під впливом ІХТ ОПП достовірно зменшувався, причому, незалежно від гістотипу: при ПР - до 24,8%, а у випадку АК – до 16,5%. (табл. 2). Більша динаміка змін ПА і ОПП при АК може бути пояснена вищим відсотком G3-пухлин, які краще реагують на ХТ. На наш погляд, саме об'єм і ще у більшій ступені стан життєздатної пухлинної тканини, яка залишилась після ІХТ, є основою для достовірного прогнозування перебігу процесу.

Таблиця 2

Лікувальний патоморфоз пухлин хворих клінічної групи

		ПР (n)	АК(n)	G1-2 %	G3 %	НДРЛ %
ЛПЗП (ст.)	0	5	3	14,3	1,9	7,8
	1	33	11	57,1	30,2	43,1
	2	31	10	26,5	52,8	40,2
	3	5	3	2,0	13,2	7,8
	4	1	0	0	1,9	1,0
	2-4 (%)	49,3	48,1	28,5	67,9	49,0
N1	2-4(%)	60,5	33,3	33,3	78,3	56,8
N2	2-4(%)	37,8	52,4	25,0	60,0	43,1
Резект. %	N1	97,4	83,3	95,2	95,7	95,5
	N2	56,8	52,4	60,7	50,0	55,2
	Заг.	77,3	59,3	75,5	69,8	72,6

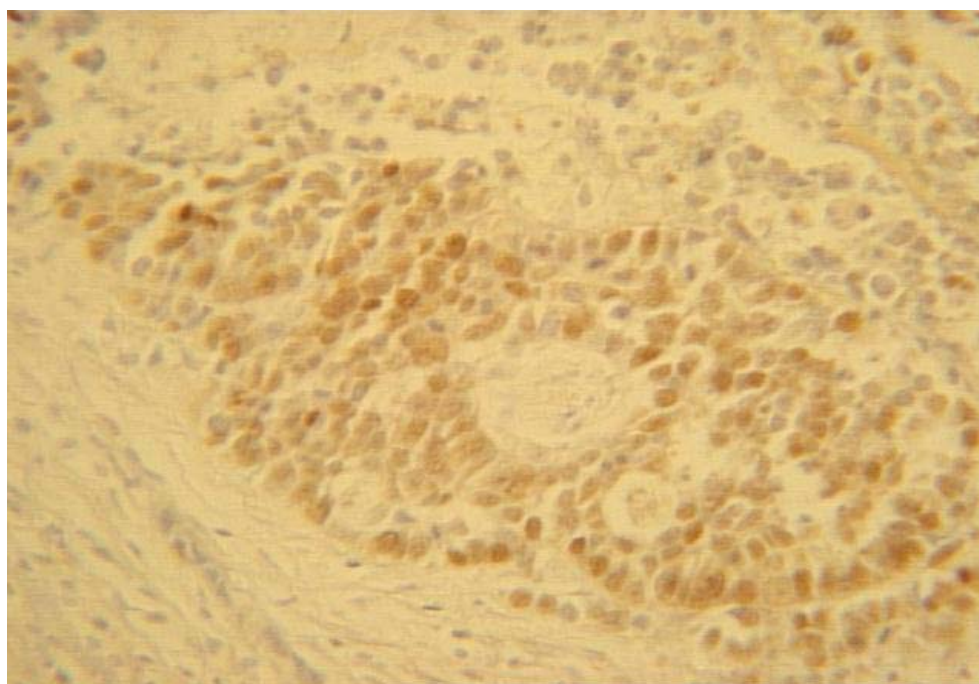


Рис.9. Аденокарцинома, периферична частина: помірна експресія PCNA. ІГХ. ×400.

Операбельність хворих контрольної і клінічної груп

Як відомо, індукційні методи лікування застосовуються з метою підвищення резектабельності пухлин за рахунок їх редукції і «пониження стадії» (“downstaging”), покращення абластичності операцій, знищення субклінічних мікрометастазів, дослідження чутливості новотворів

до даного варіанту ХТ і визначення доцільності її продовження в ад'ювантному режимі. Тому, клінічним критерієм ефективності ІХТ можна вважати стан резектабельності пухлин.

Операбельність хворих у клінічній групі була достовірно вищою, ніж у контрольній (72,6% і 56,0%) (табл.3).

Показники операбельності хворих клінічних груп

	Клінічна група					Контрольна група					
	ПР	АК	G1/2	G3	Разом	ПР	АК	G1/2	G3	Разом	
Операб. %	77,3	59,3	75,5	69,8	72,6	59,4	50	65,4	45,8	56	
при ЛПЗП	0-1	63,2	71,4	68,6	58,8	65,4					
	2-4	91,9	46,1	92,9	75,0	80,0					
при N	N1	97,4	83,3	95,2	95,7	95,5	62,5	100	80	50	66,7
	N2	56,8	52,4	60,7	50,0	55,2	58,3	47,1	61,9	40,9	53,7

Основною причиною нерезектабельності пухлин у контрольній групі були місцева поширеність їх на межистіння, а у клінічній – ознаки генералізації процесу і масивного ураження межистинних структур. В обох групах операбельність була кращою у хворих з ПР і у випадку новоутворень G1-2. Негативно впливала на резектабельність наявність метастатичного ураження МЛВ: у контрольній групі радикально були оперовані 66,7% хворих з N1 і лише 53,7% з N2. У клінічній групі ця різниця була ще помітнішою – радикальні операції виконані у 95,5% хворих з N1 і лише у 55,2% при N2-статусі пухлин. Слід зазначити, що для резектабельності пухлин вплив факту їх метастазування в МЛВ можна розцінювати як більш значимий, ніж різницю в гістотипі чи диференціюванні.

Другим суттєвим чинником, який впливав на резектабельність пухлин, була ступінь їх лікувального патоморфозу. У клінічній групі були радикально оперовані 80% пацієнтів з ознаками ЛПЗП 2-3 ст. після ІХТ і лише 65,4% хворих з ЛПЗП 0-1 ст. Найвищі показники резектабельності серед пухлин з ознаками ЛПЗП 2-3 ст. були у випадку ПР (91,9%) та для G1-2 пухлин (92,9%).

Таким чином, аналіз отриманих результатів показав, що НДРЛ помірно чутливий до ХТ: лише близько половини пухлин ефективно реагують на неї. Більш чутливими до ХТ є низькодиференційовані пухлини. Індукційна ХТ поліпшує результати комплексного лікування ША

ст. НДРЛ, насамперед за рахунок підвищення резектабельності пухлин. Основними методами контролю за ефективністю ІХТ залишаються клінічний та патоморфологічний, які не повторюють, а доповнюють один одного. Саме тому, оцінка ефективності проведеного лікування має бути комплексною і всебічною.

Висновки

1. Індукційна ХТ є ефективним методом у комплексному лікуванні ША ст. НДРЛ.

2. Оцінка ІХТ має бути комплексною, тобто досягнутий клінічний ефект мусить бути підтверджений морфологічним дослідженням.

3. Після ІХТ у НДРЛ відмічено розвиток ЛПЗП різної ступені: 0-1 ст. – 51%, 2-3 ст. – у 48%, 4 ст. – у 1%. Краще реагують на ХТ пухлини з низькою ступінню диференціювання.

4. Під впливом ІХТ достовірно знижується ОПП і проліферативна активність онкоцитів, що є важливим елементом прогнозування подальшої перебігу процесу.

5. Резектабельність пухлин корелює зі ступінню їх терапевтичного патоморфозу, що обґрунтовує необхідність досягнення максимального клінічного ефекту ІХТ.

Перспективи подальших розробок

Подальші дослідження мають за мету розробку нових підходів до оцінки лікувального патоморфозу раку легенів та визначення корелятивних зв'язків між ступінню пошкодження пухлини та виживаністю пацієнтів.

Літературні джерела

Комплексне визначення проліферативного потенціалу серозних новоутворень яєчника з урахуванням рівня експресії PCNA / Л.А.Налескіна, Л.Б.Забарко, Л.З.Поліщук та ін. // Онкологія.- 2002.- №3.- С.184-187.

Лавникова Г.А. Некоторые закономерности лучевого патоморфоза опухолей человека и их практическое использование // Вестн. АМН СССР.- 1976.- №6.- С.13-19.

Розповсюдженість злоякісних новоутворень в популяції України в 2002 р.- К.: МОЗ України, УНДІОР та національний канцер-реєстр України, 2003.- 46 с.

Современные взгляды на хирургическое лечение больных немелкоклеточным раком лёгкого III стадии / Б.Е.Полоцкий, М.И.Давыдов,

И.С.Стилиди и др. // Вестн. РОНЦ РАМН.- 2003.- №1.- С.37-44.

Химиотерапевтический патоморфоз злокачественных опухолей / К.А.Галахин, О.Г.Югринов, Е.Г.Курик и др. // Укр. хіміотер. журн.- 2000.- №8.- С.8-12.

Alberg A.J., Brock M.V., Samet J.M. Epidemiology of Lung Cancer: Looking to the Future // J. Clin. Oncol.- 2005.- №23.- P.3175-3185.

Apoptosis, tumor cell proliferation and angiogenesis as prognostic factor in lung cancer / E.A.Kogan, S.A.Demoura, S.I.Swets, V.L.Kovalenko // Eur. Respir. J.- 2004.- №24, Suppl.48.- С.78.

Bonomi Ph. Current Strategies in the Management of Lung Cancer // Oncology.- 2005.- №19.- С.1667-1668.

Greil R. Рак легких – глобальная проблема // Онкологическое обозрение. – 2006.- №1.- С.2-4.

Movsas B. Will Future Progress in Non-Small-Cell Lung Cancer Be Step by Step . . . or by Leaps

and Bounds? // J. Clin. Oncol.- 2005.- №25.- С.5859-5861.

Суховерша А.А., Беленький И.В., Чекан С.Н., Косса В.А., Лизогуб В.В. Терапевтический патоморфоз как критерий эффективности индукционной химиотерапии местно-распространенного немелкоклеточного рака легкого.

Резюме. Целью исследования было изучение лечебного патоморфоза (ЛПЗО) немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) и определение его роли, как критерия эффективности индукционной химиотерапии (ИХТ). В исследование были включены 152 больных IIIA ст. НМРЛ, которым проводилось комплексное лечение с ИХТ (102 больных) и без ИХТ (50 пациентов). Проведен анализ качественных и количественных патоморфологических изменений в операционных препаратах опухолей после 2-х курсов платин-содержащей ИХТ (EP). Операбельность больных в группе с ИХТ была достоверно выше, чем в контрольной (72,6% против 56,0%), что свидетельствует об эффективности ИХТ как метода индукционного влияния. Оценка ИХТ должна быть комплексной и достигнутый клинический эффект должен быть подтвержден патоморфологическим. Под влиянием ИХТ в НМРЛ развился ЛПЗО разной степени: 0-1 ст. – 51%, 2-3 ст. – у 48%, 4 ст. – у 1%. Лучше на ИХТ реагируют опухоли с низкой дифференцировкой. Под влиянием ИХТ достоверно снижался объем жизнеспособной опухолевой паренхимы и пролиферативная активность онкоцитов, что является важным элементом прогнозирования дальнейшего протекания процесса. Резектабельность опухолей коррелировала со степенью их ЛПЗО, что обосновывает необходимость достижения максимального клинического эффекта ИХТ.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, терапевтический патоморфоз, индукционная химиотерапия.