## Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ’Я УКРАЇНИ

ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

ім. М. ГОРЬКОГО

СУХОВЕРША ОЛЕКСАНДР АНАТОЛІЙОВИЧ

# УДК 616.24-006.6-089:615.277-07:616-018:616-089.168

РАК ЛЕГЕНЬ ІІІА СТАДІЇ: ІНДИВІДУАЛІЗАЦІЯ ЛІКУВАННЯ ТА ПРОГНОЗУ

#### 14.01.07 – онкологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

доктора медичних наук

Донецьк – 2008

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Дніпропетровській державній медичній академії МОЗ України та Дніпропетровському міському хірургічному торакальному онкологічному центрі МБКЛ № 4 МОЗ України.

**Науковий консультант:**

доктор медичних наук, професор Коссе Валентин Анатолійович, Дніпропетровський медичний інститут народної медицини, професор кафедри хірургії (курс онкології).

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор Шевченко Анатолій Іванович, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри онкології;

доктор медичних наук, професор Кіркілевський Станіслав Ігорович, ДУ «Інститут онкології» АМН України, головний науковий співробітник відділу торакальної онкології;

доктор медичних наук, професор Попович Олександр Юлійович, Донецький національний медичний університет ім. М. Горького МОЗ України, професор кафедри онкології.

Захист відбудеться «26» березня 2008 року об 11 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 11.600.01 у Донецькому національному медичному університеті ім. М.Горького за адресою: 83003, Україна, м. Донецьк, пр. Ілліча, 16.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Донецького національного медичного університету ім. М. Горького за адресою: 83003, Україна, м. Донецьк, пр. Ілліча, 16.

Автореферат розісланий «23» лютого 2008 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради

доктор медичних наук, професор Д.О. Ластков

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** На сьогодні рак легень (РЛ) є найпоширенішою формою злоякісних новоутворень у світі з середнім показником захворюваності у 24,0‰ (Parkin D. et al., 2005). У 2005 році в Україні загальна захворюваність склала 38,3‰ (Шалімов С.О., 2007). Приблизно у 75% випадків реєструється недрібноклітинний рак легень (НДРЛ). При первинному зверненні у третини хворих НДРЛ виявляється ІІІА ст., що об’єднує різнорідні випадки місцево-розповсюджених форм (МРФ) (Mountain C.F., 1997; Полоцкий Б.Е. та ін., 2003). На сьогодні «стандартними» для НДРЛ ІІІА ст., вважаються комплексні підходи, які включають радикальну операцію, хіміотерапію (ХТ) та дистанційну гамма-терапію (ДГТ).

Застосування ХТ і ДГТ у індукційному та ад’ювантному режимах вивчається більше 30 років, однак отримані дані не є однозначними. З одного боку, позитивний вплив індукційної ХТ (ІХТ) на основі препаратів платини підтверджений багатьма рандомізованими дослідженнями (Rosell R. et al., 1992; Betticher D.C. et al., 2006). З іншого боку, існують сумніви у доцільності ХТ, насамперед для випадків із масивним метастазуванням у медіастінальні лімфовузли (МЛВ) (Depierre A. et al., 2002; Nagai K. et al., 2003). Крім того, дискусійною темою є підвищення рівня периопераційних ускладнень, пов’язаних з ІХТ, та й сам факт «відстрочки» операції, особливо для хіміорезистентного РЛ. З метою підвищення ефекту спеціального лікування застосовується імуно- та цитокінотерапія (De Bouard S. et al., 2003), гепарини (Ornstein D.L., 1999), терапія цілеспрямованої дії (Тюляндин С.А., 2003). Однак, результати лікування НДРЛ ІІІА ст. залишаються незадовільними: навіть у випадку проведення радикальної операції і комплексу спеціальної терапії 5-річне виживання хворих не перевищує 15-20% і не має тенденції до покращення (Robinson L.A. et al., 2003; Bonomi Ph., 2005).

На сучасному етапі прогнозування перебігу онкопроцесу та формування терапевтичних підходів базується на визначенні розповсюдження пухлини за системою TNM та оцінці загального стану хворого. Перспективним вважається урахування комплексу факторів прогнозу (ФП), здатних відображати основні характеристики пухлини та стан організму хворого.

Серед ймовірних клінічних ФП розглядають соціально-демографічні характеристики пацієнтів: стать, вік, якість життя, куріння (Martins S.J., 1999; Brundage M.D. et al., 2002), а також фактори, пов’язані з лікувальними впливами (Vansteenkiste J. et al., 2002; Лактионов К.К. та ін., 2006). З патоморфологічних ФП пропонуються гістотип та ступінь диференціювання пухлин (Junker K. et al., 1997; Solan M.J., 2003). Важливим ФП вважається ступінь лікувального патоморфозу пухлин (ЛПП), який крім прогностичного значення є маркером хіміорезистентності (Pfannschmidt J. et al., 2007). Головними кандидатами у молекулярно-біологічні ФП є апоптоз-асоційовані онкопротеїни (р53 і bcl-2) і фактори росту. Однак, якщо їх значення у канцерогенезі НДРЛ доведене, роль у якості ФП і маркерів хіміорезистентості є дискусійною (Ilievska-Poposka B. et al., 2006).

Упровадження нових ФП дозволить розробити анатомічно-молекулярну стратегію стадіювання РЛ, визначити індивідуальний прогноз і оптимальну тактику лікування з урахуванням «пухлинного профілю» конкретного пацієнта.

**Зв’язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи (НДР) кафедри онкології та медичної радіології Дніпропетровської державної медичної академії МОЗ України «Індивідуалізація лікування злоякісних пухлин із урахуванням біологічних показників активності та маркерів хіміогормонорезистентності» (шифр роботи ІН.04.01, державний реєстраційний номер 0101U001002).

Автор брав участь у плануванні та виконанні основних етапів НДР, був головним виконавцем фрагменту НДР, пов’язаного з комплексним лікуванням хворих НДРЛ, розробляв нові методики дослідження, прогнозування і лікування, збирав і аналізував отримані результати, проводив їх статистичну обробку.

До НДР кафедри увійшли такі дані здобувача: безпосередні та віддалені результати комплексного лікування хворих з НДРЛ ІІІА ст., математичні моделі прогнозування хіміорезистентності пухлин, виживання пацієнтів та доцільності окремих етапів терапевтичної тактики.

**Мета дослідження** – поліпшення безпосередніх та віддалених результатів лікування хворих НДРЛ ІІІА ст. за рахунок розробки та впровадження способів індивідуалізації комплексної терапії з урахуванням клінічних, патоморфологічних, молекулярно-біологічних ФП та маркерів хіміорезистентності.

Для досягнення поставленої мети сформульовані наступні **завдання дослідження:**

1. Оцінити вплив клінічних та патоморфологічних факторів прогнозу на результати комплексного лікування хворих НДРЛ ІІІА ст., у тому числі за умови застосування ІХТ на основі препаратів платини.
2. Визначити доцільність і показання для призначення індукційної та ад’ювантної хіміотерапії, як компонента комплексного лікування хворих із НДРЛ ІІІА ст.
3. Уточнити особливості хіміотерапевтичного патоморфозу НДРЛ та розробити схему його оцінки.
4. Вивчити особливості розповсюдження пухлини по бронху у випадках проведення ІХТ і на основі отриманих результатів розробити методику органозберігаючих хірургічних втручань.
5. Визначити експресію молекулярних маркерів (проліферації та онкотрансформації) у НДРЛ та їх прогностичну значимість для хворих із ІІІА ст.
6. Визначити достовірні фактори прогнозу для НДРЛ ІІІА ст. та кількісно оцінити їх значення, розробити методику індивідуального прогнозування на основі аналізу вихідних критеріїв і врахування прогностичних значень окремих терапевтичних впливів.
7. Підвищити ефективність комплексного лікування НДРЛ ІІІА ст. за рахунок індивідуалізації терапевтичної стратегії на основі оцінки клінічних, патоморфологічних та молекулярно-біологічних факторів прогнозу, маркерів хiмiорезистентностi та впровадження методик органозберігаючих втручань.

*Об’єкт дослідження:* недрібноклітинний рак легень ІІІА ст.

*Предмет дослідження:* клінічні, патоморфологічні і молекулярно-біологічні ФП та їх вплив на безпосередні і віддалені результати лікування хворих із НДРЛ ІІІА ст.

*Методи дослідження:* клінічні (опитування, фізикальне обстеження), морфологічні (гістологічний, імуногістохімічний), лабораторні, інструментальні (ендоскопічний, рентгенологічний, ультразвуковий), статистичні (однофакторний та регресійно-багатофакторний аналіз, кореляційний аналіз, побудова математичних моделей).

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше на підставі результатів клініко-морфологічного дослідження дано обґрунтування доцільності включення в комплекс лікування хворих НДРЛ ІІІА ст. ІХТ на основі препаратів платини, яка за рахунок підвищення радикалізму забезпечує профілактику метастазів і місцевих рецидивів, подовження тривалості безрецидивного і загального виживання пацієнтів. Ґрунтуючись на результатах аналізу клінічного матеріалу доведено ефективність ІХТ, пов’язану з підвищенням резектабельності та створенням умов для виконання органозберігаючих операцій, за умови відсутності зростання кількості післяопераційних ускладнень і летальності.

Розроблено спосіб оцінки лікувального патоморфозу злоякісної пухлини (патент 23734 UA; Заявл. 11.12.06), який за рахунок оцінки стану залишкової онкотканини дозволяє більш точно оцінити ефект ІХТ, визначити прогноз та наявність хіміорезистентності для новоутворення. Уперше встановлено достовірне зменшення зони мікропоширення пухлини по бронху від її видимого краю у разі проведення ефективної ІХТ, що дозволило розробити спосіб обробки кукси бронха під час операції (патент 23830 UA; Заявл. 17.01.07).

Уперше виявлена залежність віддалених результатів лікування від ступеня клініко-патоморфологічного ефекту ІХТ, що є основою для рекомендації досягнення максимально можливого хіміотерапевтичного ефекту. Теоретично обґрунтований і розроблений спосіб індукційної цитокінохіміотерапії НДРЛ ІІІА ст. (Авторське свідоцтво на твір №19520; Заявл. 12.12.06). Визначено, що проведення ад’ювантної ХТ (АХТ) не поліпшує безрецидивне і загальне виживання радикально оперованих хворих НДРЛ ІІІА ст.

На основі багатофакторного і кореляційного аналізу достовірним позитивним ФП для виживання хворих НДРЛ ІІІА ст. визначено радикальне видалення пухлини, причому виконання органозберігаючих операцій удвічі поліпшує ймовірність прожиття 3-річного терміну. Негативними ФП визначені: для операбельності хворих – Т3 і N2-статус пухлини, для виживання радикально оперованих пацієнтів – наявність метастазування у МЛВ та аденогенний гістологічний тип новоутворення.

Одержані знання про молекулярно-генетичну характеристику НДРЛ вносять доповнення в теоретичні уявлення про його біологічні властивості. Встановлені онкомаркери, що дозволяють прогнозувати перебіг пухлинного процесу та наявність хіміорезистентності новоутворення (експресія онкобілків р53 і bcl-2, експресія рецепторів епідермального фактора росту ІІ типу Her2/*neu*). Визначено негативними ФП для виживання хворих експресію онкобілка р53 та рецепторів Her2/*neu*, а також відсутність експресії онкопротеїну bcl-2. Також встановлено, що експресія рецепторів Her-2/*neu* слугує маркером хіміорезистентності пухлин.

Уперше побудовані математичні моделі прогнозування перебігу онкопроцесу на етапах комплексного лікування хворих НДРЛ ІІІА ст. та створені відповідні експертні моделі, які дозволяють достовірно оцінити прогноз та ввести поняття «високого та низького ступеня агресивності пухлини».

На основі аналізу створених математичних моделей сформульовані підходи до індивідуалізації комплексного лікування хворих НДРЛ ІІІА ст., які обґрунтовують доцільність проведення хірургічного втручання, ІХТ та АХТ, дозволяють виділити групи пацієнтів із підвищеним ризиком розвитку рецидивів та прогресування пухлинного процесу, розробити алгоритми обстеження і спостереження за хворими.

**Практичне значення одержаних результатів.** Отримані результати доводять необхідність розробки лікувальної тактики для хворих НДРЛ ІІІА ст. на основі дослідження комплексу клінічних, патоморфологічних та молекулярно-біологічних ФП.

Матеріали цього дослідження розширюють уявлення про морфологію й біологічні властивості НДРЛ ІІІА ст., дозволяють краще зрозуміти їхню гетерогенність у клінічному плані, прогнозувати наявність хіміорезистентності новоутворення, подальший перебіг захворювання, ймовірність розвитку метастазів або рецидивів. Це дає можливість розробити індивідуальний план лікування хворого, виділити групи пацієнтів, які потребують більш ретельного клінічного обстеження й спостереження. Це дозволяє підвищити ефективність лікування й знизити його вартість, зменшити ймовірність розвитку метастазів і рецидивів, і, головне, – збільшити загальне виживання пацієнтів.

Розроблено і застосовано на практиці спосіб комплексного лікування НДРЛ ІІІ ст., який дозволив покращити показники операбельності, насамперед за рахунок збільшення відсотка комбінованих та органозберігаючих втручань. Упровадження в практику розробленого способу комплексного лікування МРФ НДРЛ виконували у торакальних відділеннях Запорізького обласного клінічного онкодиспансеру, Херсонського обласного протитуберкульозного диспансеру, Донецького обласного клінічного ТМО ім. М.І. Калініна, у міському хірургічному торакальному онкологічному центрі МБКЛ №4 м. Дніпропетровська, що підтверджується актами впровадження від 17.08.07, 20.08.07, 26.08.07 та 29.08.07 рр.

Розроблено і застосовано на практиці спосіб оцінки лікувального патоморфозу злоякісної пухлини, який дозволив поліпшити якість оцінки ефекту ІХТ та визначити прогноз подальшого перебігу пухлинного процесу. Упровадження в практику розробленого способу оцінки ЛПП виконували у патологоанатомічних відділеннях Херсонського обласного протитуберкульозного диспансеру, Дніпропетровської міської багатопрофільної клінічної лікарні №4, що підтверджується актами впровадження від 20.08.07, 29.08.07 рр.

Отримані дані доцільні для використання як у практичній діяльності онколога, так і лікаря-патологоанатома, а також як теоретичні основи для викладання на кафедрах онкології та патологічної анатомії. Теоретичні й практичні положення дисертації використовуються в навчальному процесі кафедри онкології та медичної радіології Дніпропетровської державної медичної академії МОЗ України, що підтверджується актом впровадження від 17.09.07.

**Особистий внесок дисертанта.** Автор брав безпосередню участь у теоретичному обґрунтуванні, розробці і практичному застосуванні способу комплексного лікування місцево-поширеного НДРЛ ІІІ ст., способу оцінки лікувального патоморфозу злоякісної пухлини. Дисертант брав безпосередню участь у хірургічних втручаннях, що проводилися за розробленим способом, включаючи самостійне виконання більш ніж 75% операцій. Здобувач провів збір, обробку та порівняльний аналіз досліджуваного матеріалу, сформулював основні положення і висновки виконаної роботи. У роботах, написаних у співавторстві, реалізовані наукові ідеї дисертанта. Автором не були використані ідеї та розробки співавторів публікацій та матеріали кандидатської дисертації здобувача.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення і результати роботи представлені у вигляді доповідей на Х і ХІ з’їздах онкологів України (м. Ялта, 2001; м. Судак, 2006), ІІ і ІІІ з’їздах онкологів СНД (м. Київ, 2000; м. Мінськ, 2004), ІІІ Конгресі Європейської Онкологічної Школи (ESO) (м. Турін, 1998), XIII, XIV, XV і XVI Конгресах Європейського Респіраторного Товариства (ERS) (м. Відень, 2003; м. Копенгаген, 2004; м. Глазго, 2005; м. Мюнхен, 2006), ІІ Національному з’їзді фармакологів України (м. Дніпропетровськ, 2001), V і VI Міжнародних україно-польських конференціях з торакальної хірургії (м. Львів, 2006; м. Вроцлав, 2007), 1-й та 2-й Всеросійських науково-практичних конференціях «Торакальная онкология» (п. Ольгинка, 2003 і 2004), Міжнародних науково-практичних конференціях з онкології і торакальної хірургії (м. Херсон, 2003; м. Алушта, 2004; м. Сімеїз, 2005; м. Київ, 2007), засіданнях наукових товариств онкологів, хірургів, торакальних хірургів Дніпропетровської області, торакальних хірургів Львівської та Херсонської областей.

**Публікації.** Результати дисертації опубліковано у 52 наукових працях, в тому числі у 2 монографіях, 21 статті у наукових фахових виданнях, 2 патентах України на винахід та 27 матеріалах з’їздів і тезах конференцій.

**Структура та обсяг роботи.** Дисертація викладена на 317 сторінках комп’ютерного тексту і складається зі вступу, 7 розділів, висновків, списку використаних джерел. Робота ілюстрована 55 рисунками на 27 сторінках, 41 таблицею на 11 сторінках. Список використаних джерел містить 442 вітчизняних та іноземних джерел, викладений на 49 сторінках.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

**Матеріал і методи дослідження.**Проведені дослідження перебігу хвороби та результатів лікування у 323 хворих НДРЛ ІІІА ст., що знаходилися на лікуванні у міському хірургічному торакальному онкологічному центрі та хіміотерапевтичному відділенні МБКЛ №4 м. Дніпропетровська з 1992 по 2007 роки. Для порівняльного аналізу усі хворі були розділені на дві групи. До першої, контрольної групи, увійшли 157 пацієнтів, яким виконувалася операція, що у 77 випадках доповнювалася АХТ або ад’ювантною хіміопроменевою терапією (АХПТ). До другої, основної групи, включено 166 хворих, яким на першому етапі проводилася ІХТ. У подальшому, після оцінки досягнутого ефекту, 105 пацієнтам була виконана операція з наступною АХТ/АХПТ, 61 хворому у хірургічному втручанні було відмовлено через різні причини. Склад контрольної і основної груп наведений у табл. 1.

*Таблиця 1*

**Розподіл хворих у контрольній та основній групі**

|  |  |
| --- | --- |
| Контрольна група (n=157) | Основна група (n=166) |
| Операція+ АХТ або АХПТ  | Тільки операція | ІХТ + операція+ АХТ або АХПТ | Тільки ХТ або ХПТ |
| 77 | 80 | 105 | 61 |

Чоловіків було 291 (90,1%±1,7%), жінок – 32 (9,9%±1,7%). Середній вік пацієнтів у контрольній групі склав (56,5±7,8) років, у основній – (58,1±7,6) років. Близько половини (43,3%±2,8%) хворих знаходилися у віці 60 років і більше, а частка пацієнтів похилого і старечого віку (старше 65 років) досягала 17,6%±2,1%. Статистично значущих відмінностей у розподілі хворих досліджуваних груп за статтю і віком не виявлено (р>0,05, за критерієм ч2). Супутня патологія виявлена у 192 (59,4%±2,7%) пацієнтів і у більшості випадків припадала на захворювання серцево-судинної та дихальної систем.

Також не відмічено достовірних відмінностей (р>0,05, за критерієм ч2) між групами за TNM-статусом пухлин (табл. 2).

*Таблиця 2*

**Характеристика пухлин за системою TNМ у хворих контрольної та основної групи**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ГрупиТ,Nстатус | Контрольна група (абс./Р%±m%) | Основна група (абс./Р%±m%) |
| Операція+АХТ n=77 | Тільки операція n=80 | Усьогоn=157 | ІХТ+ операціяn=105 | ТількиХТ/ДГТ n=61 | Усьогоn=166 |
| T | Т1-2 | 1924,7±4,9 | 1822,5±4,7 | 3723,6±3,4 | 1817,1±3,7 | 2439,3±6,3 | 4225,3±3,4 |
| Т3 | 5875,3±4,9 | 6277,5±4,7 | 12076,4±3,4 | 8782,9±3,7 | 3370,7±6,3 | 12074,7±3,4 |
| N | N1 | 2329,9±5,2 | 3240,0±5,5 | 5535,0±3,8 | 4643,8±4,8 | 518,1±4,9 | 5130,7±3,6 |
| N2 | 5470,1±5,2 | 4860,0±5,5 | 10265,0±3,8 | 5953,2±4,8 | 5681,9±4,9 | 11569,3±3,7 |

Аналіз розподілу новоутворень у досліджуваних групах за гістологічними формами (плоскоклітинний рак (ПлР) та аденокарциноми (АК)) і ступенем диференціювання пухлин (G-статус) не виявив статистично значущих відмінностей (р>0,05, за критерієм ч2; табл. 3).

*Таблиця 3*

**Морфологічна характеристика пухлин у хворих контрольної та основної групи**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ГрупиПух-лини | Контрольна група (абс./Р%±m%) | Основна група(абс./Р%±m%) |
| Операція+АХТ n=77 | Тількиоперація n=80 | Усьогоn=157 | ІХТ+ операціяn=105 | ТількиХТ/ДГТ n=61 | Усьогоn=166 |
| Гістотип | ПлР | 5064,9±5,4 | 5973,8±4,9 | 10969,4±3,7 | 7773,3±4,3 | 4573,8±5,6 | 12273,5±3,4 |
| АК | 2735,1±5,4 | 2126,2±4,9 | 4830,6±3,7 | 2826,7±4,3 | 1626,2±5,6 | 4426,5±3,4 |
| G-статус | 1-2 | 3545,5±5,7 | 5163,8±5,4 | 8654,8±4,0 | 5451,4±4,9 | 2642,6±6,3 | 8048,2±3,9 |
| G3 | 4254,5±5,7 | 2936,2±5,4 | 7145,2±4,0 | 5148,6±4,9 | 3557,4±6,3 | 8651,8±3,9 |

Оперативні втручання у радикальному об’ємі (лоб-, білобектомія, або пневмонектомія) виконували з видаленням реґіонарних лімфатичних колекторів. У пацієнтів основної групи операції проводили через 3 тижні після завершення ІХТ.

ІХТ призначалась за схемою ЕР (цисплатин 80 мг/м2 внутрішньовенно у 1-й день, етопозид 120 мг/м2 внутрішньовенно у 1-3 дні). У 15-ти хворих проводилася індукційна цитокінохіміотерапія (ІЦХТ) за розробленою методикою. При цьому, лікування розпочиналося проведенням курсу цитокінотерапії інтерфероном-б-2в (лаферон по 3 млн. МО підшкірно, день 1-10) та курсу гепаринотерапії (еноксапарин натрій по 20 мг підшкірно, день 1-10). Через 3 доби проводився курс ХТ за стандартною методикою. Інтервал між курсами ІЦХТ складав 7 діб.

АХТ хворим контрольної та основної групи проводили за схемою ЕР (цисплатин + етопозид), у випадках хіміорезистентного раку застосовувалися комбінації платини з вінорельбіном, або гемцитабіном, або доцетакселом.

Стандартом клінічного обстеження хворих досліджуваних груп були повне рентгенологічне (включно з КТ), ендоскопічне та ультразвукове обстеження, яке проводилося до початку лікування, а також через 3-6 місяців для діагностики місцевих рецидивів чи пролонгації процесу. У основній групі обстеження проводилося до ІХТ та через 2 тижні після її завершення.

Патогістологічні дослідження операційного матеріалу проводили стандартними цитологічними, гістологічними та імуногістохімічними (ІГХ) методами. Вивчали загальну структуру пухлини та показники, які в найбільшій мірі відображають зміни в новоутвореннях під дією цитостатиків. Оцінка ЛПП проводилася за схемою Г.А. Лавникової (1976). Окремо на операційних препаратах 10 хворих контрольної і 20 пацієнтів основної групи з ефективною ІХТ (2-3 ст. ЛПП) аналізували поширення пухлини по бронху в проксимальному напрямку. ІГХ-методом визначали експресію онкопротеїну PCNA, який відображає репаративні можливості і проліферативний потенціал пухлини. Також вивчалася експресія апоптоз-асоційованих онкобілків р53, bсl-2 та рецепторів епідермального фактору росту ІІ типу Her2/*neu* (за Hercep-тестом).

У переважної більшості хворих були вивчені безпосередні та віддалені результати лікування. Критеріями оцінки ефективності лікування були: трирічне та п’ятирічне виживання хворих, медіана виживання (МВ), тривалість безрецидивного періоду (БРП).

Статистичний аналіз матеріалів роботи виконувався відповідно до міжнародних стандартів проведення клінічних досліджень методами біостатистики. Для побудови багатовимірних математичних моделей були застосовані методи нейромережевого моделювання (Гланц С.А., 1999; Лях Ю.Є., Гур’янов В.Г., 2004).

**Результати досліджень та їх обговорення.** Згідно з аналізом соціально-демографічних факторних ознак їх вплив на виживання хворих був мінімальним, що узгоджується з точкою зору більшості онкологів (Buccheri G., Ferrigno D., 1994; Vansteenkiste J. et al., 2002). Тільки у пацієнтів, у яких радикальне оперативне втручання доповнювалося курсом АХТ/АХПТ, спостерігалася статистично значуща відмінність виживання з гіршими показниками для жінок (р = 0,005, за логранговим критерієм). В інших випадках різниці у виживанні хворих у залежності від статі не відмічено (р = 0,26). Суттєво не впливали на результати лікування вік хворих та їх відношення до куріння, як у контрольній (р = 0,62), так і у основній групі (р = 0,93).

Більшу прогностичну цінність мали характеристики поширеності новоутворень за системою TNM. Резектабельність пухлин достовірно знижувалася зі зростанням їх розмірів: у контрольній групі радикально були оперовані 83,8%±6,1% пацієнтів із Т1-2 статусом новоутворень і лише 57,5%±4,5% з Т3 (р = 0,004, за критерієм ч2), у основній – відповідно 94,4%±5,4% проти 69,0%±4,9% (p = 0,02). Одночасно, Т-статус пухлин не впливав на виживання хворих (р = 0,72 у контрольній групі і p = 0,65 – у основній) та тривалість БРП (відповідно р = 0,77 та р = 0,62).

Більшість онкологів розглядають динаміку змін внутрішньогрудних метастазів під впливом ІХТ важливим ФП для виживання хворих із НДРЛ ІІІА (N2) (Berghmans T. et al., 2005; Betticher D.C. et al., 2006), хоч і існує протилежна точка зору (De Marinis F. et al., 2003).

Згідно з нашими даними, прогностичне значення N-статусу пухлин відрізнялося у досліджуваних групах. У контрольній групі результати лікування не залежали від ступеня ураження МЛВ: операбельність пацієнтів з N1-статусом новоутворень склала 66,7%±6,2%, а при N2 – 62,0%±4,9% (p>0,05). Також не відмічено різниці п’ятирічного виживання хворих (p = 0,30, за логранговим критерієм) і тривалості БРП (р = 0,28). У основній групі N2-статус пухлин негативно впливав на результати лікування. Операбельність хворих із метастазами у МЛВ склала 55,9%±6,4%, а при N1-статусі – 95,7%±3,0% (p<0,05). Це можна пояснити меншою ефективністю ІХТ у відношенні межистінного компонента пухлини, стан якого часто є визначальним для резектабельності новоутворень (Eberhardt W. et al., 2004; Katayama H. et al., 2004). Також достовірно кращим було загальне (р = 0,03) та безрецидивне виживання (р = 0,03) радикально оперованих хворих основної групи за відсутності метастазів у МЛВ.

Радикальне видалення пухлини було найвагомішим позитивним ФП, пов’язаним з проведенням лікування. У контрольній групі трирічне виживання радикально оперованих пацієнтів склало 16,5% (СІ 9,0%–24,1%), а у хворих із діагностичними операціями – лише 2,3% (СІ 0 – 8,9), (p<0,001). У основній групі трирічне виживання пацієнтів досягало 43,9% (СІ 31,5%–61,3%), а МВ – (30,0±1,1) міс., після діагностичних операцій три роки не прожив жодний із пацієнтів, а МВ була (9,0±0,9) міс. (p<0,001). У основній групі виявлена тенденція до покращення виживання хворих у разі проведення органозберігаючих втручань.

Іншим фактором, пов’язаним із проведенням лікування, був вплив ХТ, який розглядався окремо для випадків ІХТ та АХТ.

НДРЛ демонстрував помірну чутливість до ІХТ на основі препаратів платини: об’єктивний клінічний ефект (сума повного та часткового, ОКЕ) зафіксований у 49 хворих основної групи (46,7%±4,9%), стабілізація процесу – у 45 (42,8%±4,8%), прогресія – у 11 пацієнтів (10,5%±3,0%). Повний ефект від ІХТ спостерігався лише у одному випадку ПлР з G3-статусом. Ефективність ІХТ залежала від поширеності онкопроцесу: рівень ОКЕ достовірно погіршувався (p =0,048) у разі метастатичного ураження МЛВ (42,4%±6,4%, у порівнянні з 52,2%±7,4% при N1-статусі). Краще реагували на ІХТ новоутворення з низьким диференціюванням (рівень ОКЕ – 52,8%±6,9%, проти 41,2%±6,9% у пухлин з G1-2).

Нами були вивчені особливості операцій після ІХТ. При ефективній ІХТ пухлина та межистінні метастази зменшувалися, ущільнювалися, що дозволяло виконати радикальні втручання у випадках, що до початку лікування вважалися «умовно резектабельними». Одночасно, у зоні пухлини та у межистінні виникали фіброзні зміни, що ускладнювали мобілізацію елементів кореня легені. Фіброз та склероз також розвивався у стінці крупних судин, що загрожує їх розривом під час операції чи у ранньому післяопераційному періоді. Профілактикою цьому вважаємо анатомічну мобілізацію судин, внутрішньоперикардіальним шляхом або у межистінні, з накладенням провізорних турнікетів. Фіброзні зміни у трахеї і бронхах, перибронхіальних тканинах викликають склероз мікро- та макросудин, погіршують васкуляризацію і умови загоєння кукс бронхів. Тому при формуванні кукси бронха вважаємо важливим надійну її плевризацію і збереження перибронхіальних судин.

Проведення ІХТ сприяло підвищенню операбельності хворих із 63,7%±5,4% у контрольній до 73,4%±4,3% у основній групі (p<0,001, за критерієм ч2), насамперед за рахунок проведення комбінованих, трахеобронхопластичних і органозберігаючих втручань. Так, відсоток комбінованих пневмонектомій у основній групі був достовірно (p<0,001) вищим (16,2%±3,6% проти 7,6%±2,1% у контрольній).

Поліпшення операбельності зумовлено ефектом проведеної ІХТ, що погоджується з даними авторів (Takita H. et al., 1986, Martini N. et al., 1993, Andre F. et al., 2000). Свідченням цього є достовірна (p<0,001, за критерієм ч2) залежність резектабельності пухлин від ступеня клінічного або патоморфологічного ефекту ІХТ. Так, при наявності ОКЕ від ІХТ радикально оперовані 83,7% (СІ 71,8%–92,8%) хворих, при стабілізації процесу – 73,3% (СІ 59,2%–85,4%), а при прогресуванні – лише 27,3% (СІ 4,5%–59,9%).

Згідно з нашими даними, ІХТ не впливала (p = 0,35) на показники периопераційних ускладнень та летальності хворих (6,4%±1,9% у контрольній та 3,8%±1,9% основній групі). За рахунок протизапального ефекту ІХТ кількість післяопераційних пневмоній достовірно (p<0,01) зменшувалася з 28,0%±3,6% у контрольній групі до 16,2%±3,6% у основній.

Як відомо, у останні роки роль ІХТ у комплексному лікуванні хворих НДРЛ ІІІА ст. піддається сумніву, насамперед для випадків із масивним межистінним метастазуванням (Depierre A. et al., 2002; Nagai K. et al., 2003). Тому важливими є отримані дані про достовірний позитивний вплив ІХТ на виживання хворих (табл. 4).

*Таблиця 4*

**Віддалені результати комплексного лікування хворих досліджуваних груп**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ПоказникиГрупи | Виживання (%/СІ%) | МВ (міс.)(Р%±m%) |
| 3-річне | 5-річне |
| Контрольна(загальна) | 10,6 (5,7–15,4) | 5,3 (1,7–8,8) | 9,0±1,1 |
| Контрольна(радикально оперовані) | 16,5 (9,0–24,1) | 13,5 (6,2–20,8) | 12,0±2,7 |
| Основна(загальна) | 33,2(23,4–43,0) | 18,1(7,9–28,3) | 14,0±0,7 |
| Основна(радикально оперовані) | 43,9 (31,5–61,3) | 30,1(18,0–42,3) | 30,0±1,1 |

МВ у контрольній групі складала (9,0±1,1) міс. і у разі проведення ІХТ зростала до (14,0±0,7) міс. (p<0,001). Аналогічна динаміка була і у показниках 3-річного виживання, яке у контрольній групі складало 10,6% (СІ 5,7%–15,4%), а у основній – 33,2% (СІ 23,4%–43,0%). П’ятирічне виживання хворих було відповідно 5,3% (СІ 1,7%–8,8%) і 18,1% (СІ 7,9%–28,3%) (p<0,05). Більш показовою була динаміка виживання радикально оперованих пацієнтів: МВ збільшувалася з 12 міс. у контрольній групі до 30 міс. у основній (p<0,001), 3-річне виживання – з 16,5% (СІ 9,0%–24,1%) до 43,9% (СІ 31,5%–61,3%; p<0,001)ё 5-річне – з 13,5% (СІ 6,2%–20,8%) до 30,1% (СІ 18,0%–42,3%; p<0,05).

ІХТ також підвищувала абластичність операцій, одночасно забезпечуючи контроль за прогресуванням процесу. Свідченням цьому було достовірна різниця (p<0,05) 3-річного безрецидивного виживання (БРВ) у контрольній та основній групі (15,6% (СІ 8,2%–22,9%) і 41,6% (СІ 29,2%–54,0%), p<0,001), та п’ятирічного БРВ (відповідно 12,6% (СІ 5,8%–19,6%) і 28,6% (СІ 16,0%–48,3%).

З метою визначення впливу АХТ на виживання хворих НДРЛ ІІІА ст. вивчені результати лікування пацієнтів контрольної групи. У цілому, показники довготривалого виживання мали тенденцію до покращення у випадку доповнення радикальної операції АХТ. Медіана виживання у хворих із тільки хірургічним лікуванням склала 10,5 міс. (QI=7 міс., QIII=18 міс.), у пацієнтів з операцією і АХТ/АХПТ MВ досягла 12 міс. (QI=7 міс., QIII=26 міс.). Однак, статистично значущої різниці між цими показниками відмічено не було (p = 0,88, за W-критерієм Вілкоксона). Застосування АХТ не впливало і на тривалість БРП (р= 0,19), що узгоджується з даними численних досліджень (Scagliotti G.V. et al., 2003; Waller D. et al., 2004).

Згідно з результатами дослідження, гістотип новоутворення у контрольній групі не впливав ні на операбельність (60,6%±6,7% для ПлР та 70,8%±6,6% для АК; р>0,05), ні на показники 5-річного виживання радикально оперованих пацієнтів (p = 0,31, за логранговим критерієм). У основній групі краща резектабельність була для ПлР (77,9%±4,7% проти 60,7%±9,2% для АК; p = 0,02), так само, як і показники 5-річного виживання (p = 0,02). Ступінь диференціювання пухлин не мав впливу ні на резектабельність (р>0,05), ні на виживання радикально оперованих пацієнтів як у контрольній (p = 0,49), так і у основній групі (p = 0,22).

Одним з найважливіших і достовірних ФП для хворих НДРЛ вважається характеристика ЛПП, яка дозволяє не тільки об’єктивно оцінити досягнутий ефект ІХТ, а й спрогнозувати перебіг пухлинного процесу і тактику подальшого лікування (Junker K. et al., 1997; Farray D. et al., 2005; Pfannschmidt J. et al., 2007).

Проведене вивчення операційних препаратів хворих основної групи показало, що під впливом ІХТ виникав лікувальний ефект з патоморфологічними змінами на всіх рівнях структурної організації новоутворення. У разі ефективної ІХТ пухлина зменшувалася у розмірах, набувала більш чітких контурів та ущільнювалася, відмежовувалася від неушкоджених тканин. Мікроскопічно виявлялися широкі поля некрозу або гіалінозу строми, розростання грануляційної та більш зрілої сполучної тканини, серед яких локалізувалися окремі групи потворних пухлинних клітин, часто – зі значними дистрофічними змінами. Спостерігався значний поліморфізм та атипія ракових клітин, "апоптотичні тільця", дискомплексація пухлинної тканини, помірна лімфоплазмоцитарна інфільтрація строми. У неопластичній паренхімі виникала своєрідна «запальна реакція», лімфо- та плазмоцитарна інфільтрація, певні судинні зміни (повнокров’я, стаз крові, набухання ендотелію, склероз судинних стінок). Відмічено збільшення і нечіткість контурів пухлинних клітин, появу клітин у вигляді багатоядерних симпластів. На клітинному рівні спостерігалося набухання у цитоплазмі пухлинних клітин, зернистість, інколи – формування вакуолів різної величини. У ядрі відбувалася конденсація хроматину або його розпад на фрагменти різноманітної форми. Відмічено збільшення кількості патологічних мітозів на фоні загального пригнічення мітотичної активності.

Для уточнення характеру та сили лікувального впливу ІХТ проведений аналіз ЛПП за схемою Г.А. Лавникової (1976). Згідно з отриманими даними, у восьми випадках (7,6%±2,6%) пошкодження були відсутні (0 ст. ЛПП), патоморфоз 1 ст. був виявлений у 52 (43,8%±4,8%) новоутвореннях, 2 ст. – у 36 (40,0%±4,8%), 3 ст. – у 8 (7,6%±2,6%), 4 ст. – у одному випадку(табл. 5).

*Таблиця 5*

**Характеристика лікувального патоморфозу пухлин у хворих основної групи (P%±m%)**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| ПухлиниЛПП | Гістотип | Диференціювання | Усьогоn=105 |
| ПлРn=77 | АКn=28 | G1-2n=54 | G3n=51 |
| Ступінь ЛПП | 0 | 6,5±2,8 | 10,7±5,8 | 12,9±4,6 | 1,9±1,8 | 7,6±2,6 |
| 1 | 51,9±5,7 | 42,9±9,4 | 59,3±6,7 | 39,2±6,8 | 49,5±4,9 |
| 2 | 33,8±5,4 | 35,7±9,1 | 24,1±5,8 | 45,1±6,9 | 34,3±4,6 |
| 3 | 6,5±2,8 | 10,7±5,8 | 1,8±1,8 | 13,7±4,8 | 7,6±2,6 |
| 4 | 1,3±1,2 | 0,0 | 0,0 | 1,9±1,8 | 1,0±0,9 |
| 2-4 | 41,6±5,6 | 46,4±9,4 | 27,8±6,1 | 58,8±6,9 | 42,9±4,8 |

У цілому, помірні і високі ступені ЛПП (2-4) спостерігалися у 42,9%±4,8% НДРЛ, без суттєвої відмінності для окремих гістотипів. Очевидна залежність ЛПП від диференціювання пухлин: найбільш «чутливими» до ІХТ були низькодиференційовані раки у яких ЛПП 2-3 ст. відмічена у 58,8%±6,9% проти 27,8%±6,1% у пухлин з G1-2 (p = 0,004). Також краще реагували на ІХТ пухлини з відсутністю метастазів у МЛВ, у яких у 56,9%±7,9% розвивався ЛПП 2-3 ст., проти 43,1%±7,9% для випадків з N2. Поясненням цього може бути залежність хіміорезистентності пухлин від їх маси (DeVita V.T., 1983).

Вивчення ЛПП було доповнене визначенням об’єму життєздатної пухлинної паренхіми (ОЖПП). У пухлинах контрольної групи ОЖПП складав 52,9%±21,4% для ПлР і 54,1%±16,7% для АК. Після ефективної ІХТ спостерігалося зниження ОЖПП: при ПлР – до 24,8%±11,3%, а у випадку АК до 16,5%±7,2%. Саме об’єм і ще у більшому ступені стан життєздатної пухлинної тканини (без ознак дистрофії, апоптозу), яка залишилася після ІХТ, є основою для достовірного прогнозування перебігу процесу (Movsas B. et al., 1999).

Для визначення проліферативної активності та репаративних можливостей клітинної популяції пухлинних клітин РЛ у динаміці комплексного лікування проведено дослідження експресії PCNA у новоутворах хворих контрольної та основної груп. У пухлинах хворих контрольної групи індекс проліферативного потенціалу (ІПП) практично не залежав від гістологічного типу новоутворення і складав 35,0%±12,4% для ПлР і 37,1%±11,4% для АК (р>0,05). Під впливом ІХТ проліферативна активність пухлин знижувалася: ІПП у випадку ПлР складав 28,9%±6,9%, для АК – 15,3%±7,6%.

При вивченні ЛПП нами були відмічені недоліки існуючих оціночних шкал, основою яких є виявлення якісних патоморфологічних змін або відсотка пухлинних клітин, знищених внаслідок спеціального лікування. Об’єктивність оцінки ЛПП стримується перевагою якісних параметрів патоморфологічних змін над кількісними, відсутністю аналізу життєздатності залишкової онкотканини. З нашої точки зору, головну увагу слід зосередити саме на стані ракових клітин, які «пережили» вплив ІХТ, на визначенні їх потенційних можливостей. Нами розроблений та впроваджений у клінічну практику “Спосіб оцінки лікувального патоморфозу злоякісної пухлини” (патент 23734 UA; Заявл. 11.12.06), який включає якісну оцінку змін загальної структури пухлини на тканинному та клітинному рівнях і визначення ступеня пошкодження за оцінною шкалою. Для підвищення об’єктивності оцінки ЛПП визначається об’єм індукованих вторинних змін в пухлині, зміна об’ємів життєздатної, дистрофізованої та дискомплексованої тканин у залишковій онкотканині, кількість пухлинних гігантів, стан мітотичної активності, апоптозу пухлинних клітин, характеристика та ступінь запальної реакції.

Аналіз залишкової онкотканини, як стійкої до спеціального лікування, дозволяє оцінити її хіміо– та радіорезистентність, а відтак – доцільність коригування або припинення подальшого лікування за цією схемою, визначити проліферативний і метастатичний потенціал пухлини. У свою чергу це надає отриманим результатам прогностичну цінність, а разом із рештою вищезазначених критеріїв зумовлює її високу достовірність, що було продемонстровано конкретними клінічними прикладами.

Хірургічний метод при лікуванні МРФ НДРЛ передбачає виконання розширених та комбінованих операцій, складність яких полягає не тільки у технічних труднощах видалення ураженої частки або всієї легені в умовах значного розповсюдження пухлини по бронху, а й у невідповідності її мікро- та макроскопічних меж, яка виявляється в 75%-87% (Добровольський С.Р., 1983).

З цієї причини, нами проведене вивчення особливостей поширення пухлини по бронху у залежності від наявності чи відсутності лікувального впливу ІХТ. Встановлено, що поширення пухлини проходить головним чином за рахунок її інвазії по підслизовому шару бронха, рідше – по адвентиції. У слизовій бронха інвазія помітно «відстає» і формується у вигляді окремих вогнищ, які поступово об’єднуються. Для ПлР більш характерним є підслизове поширення пухлини, для АК – комбіноване (підслизове та перибронхіальне). У контрольній групі границі істинного поширення пухлини знаходилися на відстані (9,3±2,7) мм проксимальніше від візуально встановлених. У основній групі, у разі ефективної ІХТ, зона мікропоширення пухлини достовірно (р<0,05) зменшувалася до (4,1±1,3) мм.

Вищезазначений аналіз гістотопографії поширення пухлини по бронху дав можливість нам запропонувати скоротити до 1 см необхідну зону відступу від видимого краю пухлини при резекції у випадках ефективної ІХТ (патент 23830 UA; Заявл. 17.01.07). Завдяки цьому не тільки підвищується резектабельність, а й створюються умови для виконання органозберігаючих втручань, зменшення числа післяопераційних ускладнень, поліпшення віддалених результатів і якості життя хворих. Скорочення відступу по бронху не призводило до збільшення кількості резидуальних пухлин бронхів та місцевих рецидивів (р<0,05).

Окремо було вивчено залежність результатів лікування від ступеня досягнутого ЛПП. Згідно з отриманими даними, у випадку ЛПП 2-4 ст. радикально були оперовані 80,0%±6,0% хворих основної групи, а при відсутності суттєвого ефекту від ІХТ (ЛПП 0-1 ст.) – лише 68,3%±6,0% (р<0,05, за критерієм χ2; табл. 6).

*Таблиця 6*

**Безпосередні та віддалені результати лікування хворих основної групи у залежності від ступеня ЛПП (P%±m%)**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| РезультатилікуванЛПП ня | Резектабельність пухлин | 5-річне виживання хворих |
| ПлРn=77 | АКn=28 | НДРЛ n=105 |
| ЛПП 0-1 ст.n=60 | 66,7±6,1 | 46,2±13,8 | 68,3±6,0 | 11,5±9,1 |
| ЛПП 2-4 ст.n=45 | 93,7±4,3 | 73,3±11,4 | 80,0±6,0 | 42,8±9,8 |

Показовою ця різниця була для ПлР (відповідно 93,7%±4,3% проти 66,7%±6,1%, р = 0,007) та пухлин із G1-2 статусом (93,3%±6,5% для ЛПП 2-4 ст. проти 71,8%±7,1% для ЛПП 0-1 ст.).

Резектабельність АК не залежала від ступеня ЛПП, ймовірно через відносну хіміорезистентність межистінних метастазів, які більш характерні для АК і часто стають причиною іноперабельності (р>0,05; табл.6). Встановлено достовірне (р<0,05) поліпшення 5-річного виживання радикально оперованих хворих при досягненні 2-4 ст. ЛПП (42,8%±9,8% проти 11,5%±9,1% для ЛПП 0-1 ст.; табл.6). Виявлена залежність результатів лікування від ступеня ЛПП обґрунтовує необхідність досягнення максимального ефекту ІХТ, насамперед для ПлР і пухлин із G1-2 диференціюванням.

Згідно з отриманими даними, позитивна експресія р53 (>10%) була присутня у 61,3%±5,6% випадків НДРЛ (табл. 7), не залежала від статі (р = 0,80, за критерієм χ2), віку хворих (p = 0,9) та їх відношення до куріння (р>0,05).

*Таблиця 7*

**Експресія р53, bcl-2 та рецепторів Her-2/*neu* у пухлинах та її вплив на виживання хворих досліджуваних груп**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| ПоказникиМаркери | 3-річне виживання(%/CI%) | Частота(Р%±m%) |
| р53 | <10% | 51,7 (33,5–69,9) | 61,3±5,6 |
| >10% | 20,9 (8,8–33,0) |
| bcl-2 | <10% | 22,0 (10,7–33,4) | 29,3±5,3 |
| >10% | 59,1 (28,5–79,6) |
| Her-2/*neu* | 0-1+ | 42,3 (28,9–55,7) | 30,7±5,3 |
| 2+/3+ | 17,4 (1,9–32,9) |

Наявність експресії р53 була негативним ФП щодо виживання радикально оперованих хворих. Рівень 3-річного виживання пацієнтів з р53-позитивними пухлинами склав 20,9% (СІ 8,8%–33,0%), а у хворих із відсутністю експресії р53 – 51,7% (СІ 33,5%–69,9%) (p = 0,01; табл. 7). Проведений кореляційний аналіз виявив зв’язок між експресією p53 у пухлині та 3-річним виживанням радикально оперованих хворих (ρ = 0,28; коефіцієнт кореляції відрізняється від «0», p<0,05).

Експресія bcl-2 (>10%) виявлена у 29,3%±5,3% випадках НДРЛ (табл. 7), спостерігалася достовірно частіше (р<0,05) у чоловіків (32,3%±5,8%, проти 10,0%±9,5% у жінок) і не залежала від віку хворих (p = 0,56) та їх відношення до куріння (р>0,05). Експресія bcl-2 була більш характерною для ПлР (36,0%±6,8% проти 16,0%±7,3% у АК) і пухлин із N2-статусом (39,4%±8,5% проти 19,5%±6,2% при N1) та не залежала від розмірів новоутворень (p>0,05), ступеня їх диференціювання (p = 0,28). Не встановлено зв’язку між хіміорезистентністю пухлин та експресією bcl-2 (р>0,05). Наявність експресії bcl-2 була позитивним ФП щодо виживання радикально оперованих пацієнтів (р = 0,02). Рівень 3-річного виживання хворих з bcl-2-позитивними пухлинами склав 59,1% (СІ 28,5%–79,6%), а у разі відсутності експресії – 22,0% (СІ 10,7%–33,4%). Також був виявлено кореляція між експресією bcl-2 та показниками 3-річного виживання хворих (ρ = –0,2; p<0,05).

Експресія рецепторів Her2/*neu*2+/3+ була присутня у 30,7%±5,3% випадків НДРЛ (табл. 7), спостерігалася частіше у жінок (60,0%±15,5% проти 26,2%±5,4% у чоловіків) та у осіб, що не палять (47,1%±12,1% проти 25,9%±5,8% у курців). Не відмічено різниці експресії рецепторів Her2/*neu* у залежності від гістотипу пухлини (p = 0,93), ступеня її диференціювання (p = 0,87) та поширеності процесу (як по Т- так і N-статусу, p>0,9). Експресія рецепторів Нer-2/*neu* мала кореляцію з хіміорезистентністю пухлин, про що свідчить її зв’язок середньої сили (ρ = 0,34; p<0,05) зі ступенем досягнутого клінічного і патоморфологічного ефекту від ІХТ. Наявність експресії рецепторів Her-2/*neu* достовірно (р = 0,007) погіршувала виживання радикально оперованих хворих. Рівень трирічного виживання при відсутності експресії рецепторів Her-2/*neu* склав 42,3% (СІ 28,9%–55,7%), у пацієнтів з Her-2/*neu-*позитивними пухлинами – 17,4% (СІ 1,9%–32,9%). Позитивний вплив відсутності експресії рецепторів Her-2/*neu* у пухлині на виживання радикально оперованих пацієнтів був підтверджений наявністю між ними кореляційного зв’язку (ρ = 0,18; p<0,05).

Отримані результати уточнюють існуючі дані про роль апоптоз-асоційованих онкопротеїнів та факторів росту у канцерогенезі НДРЛ і узгоджуються з точкою зору багатьох онкологів (Matsuzoe D. et al., 1999; Hirsch F.R. et al., 2002; Yumuk P. et al., 2005; Tsobanidou Ch.S. et al., 2006).

З метою визначення найбільш важливих маркерів прогнозу та факторів, від яких вони залежать, проведено вивчення кореляційних зв’язків між клінічними, патоморфологічними та молекулярно-біологічними ФП. У якості факторних ознак були обрані 14 параметрів, що продемонстрували достовірний вплив на результати лікування: стать і вік хворих, N-статус пухлини, тип операції, факт проведення ХТ, ступінь ОКЕ від ІХТ, гістотип та диференціювання новоутворення, ступінь ЛПП, ОЖПП після ІХТ, ІПП (по PCNA), експресія р53, bcl-2 і рецепторів Her-2/*neu*.

Нами виявлена кореляція між основними показниками поширеності пухлинного процесу за системою TNM: зі збільшенням розмірів первинного новоутворення зростала частота ураження МЛВ (с = 0,32). Одночасно, збільшення Т-статусу пухлин негативно впливало на їх резектабельність (с = –0,44). Також були пов’язані між собою гістотип пухлини і ступінь її межистінного метастазування (с = 0,17), з притаманністю для АК більш раннього і масивного ураження МЛВ. Встановлений кореляційний зв’язок між диференціюванням пухлини і ступенем ЛПП (с = –0,34), та логічно пов’язаного з останнім ОЖПП, що виявлявся після ІХТ (с = –0,33). При цьому, ступінь ЛПП зростав зі зниженням диференціювання. Виявлений достовірний (с = 0,29) негативний вплив експресії рецепторів Her-2/*neu* на резектабельність пухлин.

За результатами однофакторного і кореляційного аналізу, одним із найпотужніших позитивних ФП встановлено факт проведення ІХТ. З метою визначення чинників, які впливають на ефективність ІХТ була побудована логістична регресійна модель, яка показала значимість тільки ступеня диференціювання пухлини та наявності експресії рецепторів Her-2/*neu* (p<0,001). Після розрахунку коефіцієнтів модель може бути записана формулою (1)

 (1)

де P – вірогідність того, що ОКЕ від ІХТ не буде досягнуто;

X1 – ступінь диференціювання пухлини;

X2 – експресія рецепторів Her-2/*neu.*

Згідно з моделлю ймовірність досягнення ОКЕ від ІХТ була у 5 разів вищою для пухлин з низьким ступенем диференціювання (OR = 5,3; СІ 1,8 – 15,6). Наявність експресії рецепторів Her-2/*neu* навпаки, у 5 разів зменшувала вірогідність отримання ОКЕ (OR = 5,1; СІ 1,5 – 17,7), що є основою визначення цього показника як маркера хіміорезистентності для НДРЛ.

Також була побудована логістична регресійна модель залежності 3-річного виживання хворих від факторів, які при оцінці методами однофакторного та кореляційного аналізу підтвердили достовірний вплив. До них віднесли: N-статус і гістотип пухлини, експресію p53, тип радикальної операції, проведення ХТ. Після розрахунку коефіцієнтів логістична модель може бути записана формулою (2)

, (2)

де P–вірогідність трирічного виживання хворого;

X1– гістологічний тип пухлини;

X2– проведення ХТ;

X3 – експресія р53.

Згідно з моделлю негативними ФП для прожиття хворим трирічного терміну після завершення лікування визначені: наявність аденогенного гістотипу (OR = 37,0; СІ 2,9 – 75,0) та N2-статусу (OR = 2,9; СІ 1,4 – 5,9). Позитивними ФП виступали: застосування ІХТ, яке поліпшує ймовірність виживання більш ніж у 3 рази (OR = 3,1; СІ 1,2 – 7,8), проведення органозберігаючої операції (OR = 2,1; СІ 1,3 – 3,6) та відсутність експресії р53 (OR = 13,1; СІ 2,1 – 25,0).

Для визначення впливу окремих ФП на виживання хворих і оцінки значущості впливу кожного фактора був використаний метод побудови математичних моделей. Метою ставилося прогнозування прожиття хворим більш ніж 3-х років після операції.

Після створення адекватної математичної моделі (М1) прогнозування 3-річного виживання хворих НДРЛ ІІІА ст. на всіх 14 ознаках за мету була поставлена розробка експертної моделі визначення доцільності включення операції у комплекс лікування.

Основою для прийняття рішення було прогнозування впливу радикального видалення пухлини на збільшення терміну виживання хворих. Методом «генетичного алгоритму» були відібрані 5 факторів, які у найбільшому ступені визначали 3-річне виживання після операції: гістотип, N-статус пухлини, експресія р53, ступінь ОКЕ від ІХТ і власне тип операції (радикальна / діагностична).

На цих факторних ознаках була побудована модель прогнозування 3-річного виживання хворих (М2), яка може бути представлена формулою (3):

, (3)

де ГП = 1 при ПлР;

ГП = 2 при АК;

N = 1 при N1-статусі пухлини;

N = 2 при N2-статусі новоутворення;

р53 = 1 при експресії (>10%);

р53 = 2 при відсутності експресії (<10%);

КЕ = 1 при наявності ОКЕ від ІХТ;

КЕ = 0 при стабілізації або прогресуванні пухлини після ІХТ;

ТО = 0 при проведенні діагностичної або паліативної операції;

ТО = 1 при виконанні радикальної операції.

Після побудови моделі прогнозування ROC-методом, із використанням навчальної та контрольної множини випадків, було визначено оптимальний поріг прийняття рішення (Ycrit= 0,199). При цьому у випадку, коли Y, розрахований у рамках моделі (М2), перевищує 0,199, складається позитивний прогноз для 3-річного виживання хворих, при Ycrit<0,199 – негативний.

На навчальній множині чутливість моделі (М2) склала 75,3% (СІ 68,5%–81,5%), специфічність – 66,7% (СІ 48,3%–82,7%). На тестовій множині чутливість моделі (М2) була 72,2% (СІ 56,1%–85,8%), специфічність – 70,0% (СІ 35,0%–95,2%). Статистично значущих відмінностей прогностичних якостей моделі (М2) на навчальній та тестовій множині не виявлено (при порівнянні за критерієм ч2 чутливості, р = 0,87, специфічності – р = 0,85), що є свідченням її адекватності.

Для практичного використання модель, як експертна система, була реалізована в середовищі табличного процесора Excel. Система дозволяє об’єктивно оцінити шанси на 3-річне виживання для хворих у разі проведення радикальної операції при існуючому наборі факторних ознак.

Для характеристики результатів аналізу у рамках моделі (М2) нами введено поняття «високої та низької агресивності пухлини». При встановленні високої агресивності перебігу онкопроцесу (при Ycrit<0,199) обґрунтованими є сумніви у доцільності проведення радикальної операції. Для таких випадків характерною є рання генералізація процесу за рахунок прихованого метастазування, виникнення місцевих рецидивів. Тому, свідчення про високу агресивність пухлини є обґрунтуванням для детального обстеження пацієнта з включенням спеціальних методів, направлених на пошук прихованих метастазів (КТ ОГП та органів черевної порожнини (ОЧП), головного мозку, медіастиноскопія, остеосцинтиграфія, FDG-PET, діагностична прескаленна біопсія лімфатичних вузлів та ін.). У сумнівних випадках доцільною є відмова від операції та проведення паліативного або симптоматичного лікування. При низькій агресивності пухлини (Ycrit>0,199) необхідність радикальної операції як етапу комплексного лікування є очевидною.

Проведений аналіз власних спостережень показав, що при оцінці їх за моделлю (М2) 3-річне виживання радикально оперованих хворих основної групи з високою агресивністю онкопроцесу було достовірно нижчим (р<0,05) за аналогічний показник у групі пацієнтів із низьким рівнем агресивності пухлини. Три роки прожили 33,3%±12,2% хворих із високим ступенем агресивності пухлини і 63,2%±11,1% – з низьким.

Наступним етапом математичного моделювання було створення експертної моделі прогнозування виживання хворого після проведення оперативного втручання і визначення оптимальної тактики ад’ювантного лікування з урахуванням індивідуальних особливостей пухлинного процесу.

Методом «генетичного алгоритму» відібрано 6 факторних ознак, які у найбільшому ступені визначають 3-річне виживання хворих після операції: гістотип новоутворення, N-статус пухлини, тип операції, проведення ХТ, експресія р53 i ступінь ЛПП від ІХТ. На цих факторних ознаках була побудована модель (М3), адекватність якої і правильність вибору найбільш значущих змінних підтверджена на навчальній та тестовій множині.

Модель прогнозування (М3) може бути представлена формулою (4):

, (4)

де ГТ = 1 при ПлР;

ГT = 2 при АК;

N = 1 при N1;

N = 2 при N2;

р53 = 1 при експресії (>10%);

р53 = 2 при відсутності експресії (<10%);

ХТ = 1 при відсутності ХТ;

ХТ = 2 при проведенні AXT;

ХТ = 3 при проведенні IXT;

ЛПП = 1 якщо спостерігалася 2-3-4 ст. ЛПП;

ЛПП = 0 при 0-1 ст. ЛПП після ІХТ;

ТО=0 при виконанні діагностичної або паліативної операції;

ТО = 1 при виконанні комбінованої або звичайної пневмонектомії;

ТО = 2 при проведенні органозберігаючої операції.

Після розрахунку «вагових коефіцієнтів» моделі на навчальній множині була проведена оптимізація порогу прийняття рішення моделі, на навчальній та тестовій множинах з використанням ROC процедури. Отримано значення Ycrit = 0,142, що дозволяє при досягненні значення Ycrit>0,142 при розрахунках у рамках побудованої моделі (М3) складати позитивний прогноз для трирічного виживання хворих, при Ycrit<0,142 – негативний.

На навчальній множині чутливість моделі (М3) склала 63,9% (СІ 56,4%–71,0%), специфічність – 63,3% (СІ 44,8%–80,0%). На тестовій множині чутливість моделі (М3) була 66,7% (СІ 50,1%–81,4%), специфічність – 90,0% (СІ 60,5%–100%). Статистично значущих відмінностей прогностичних якостей моделі (М3) на навчальній та тестовій множині не виявлено (при порівнянні за критерієм ч2 чутливості, р = 0,90, специфічності – р = 0,21), що було свідченням її адекватності. Для практичного використання модель (М3) була реалізована в середовищі табличного процесора Excel. Система дозволяє об’єктивно оцінити шанси на 3-річне виживання для оперованих хворих у залежності від обраного переліку факторних ознак.

Отримання даних про високу агресивність онкопроцесу (Ycrit<0,142) є показанням для проведення найбільш активного варіанту ад’ювантної терапії. Маючи на увазі ймовірність прихованої генералізації процесу доцільним є проведення курсу АХТ із застосуванням хіміопрепаратів 3-го покоління, а також ад’ювантної ДГТ. Також необхідним є більш детальний контроль перебігу пухлинного процесу з 3-х місячною періодичністю і застосуванням спеціальних методів обстеження (КТ головного мозку і ОЧП, остеосцинтиграфія, FDG-PET, цитологічне дослідження кісткового мозку, вивчення онкомаркерів сироватки крові (РЕА, тканинного поліпептидного антигену (TPA), Cyfra 21-1). У разі низької агресивності пухлини (Ycrit>0,142) доцільність АХТ є сумнівною і АХТ/ДГТ може проводитись лише за індивідуальними показаннями (сумніви у радикальності втручання, ураження декількох груп МЛВ та ін.). Спостереження за перебігом захворювання також має проводитись традиційними методами з 6-місячним інтервалом.

Проведений аналіз власних спостережень показав, що при оцінці їх за експертною моделлю (М3) 3-річне виживання радикально оперованих хворих із високою агресивністю онкопроцесу (17,1%±6,4%) було достовірно нижчим (р<0,05) за аналогічний показник у групі пацієнтів із низьким рівнем агресивності пухлини (61,8%±8,3%).

До роботи додаються програми, в яких реалізовані наведені експертні системи, що дозволить проводити необхідний аналіз в умовах онкологічних стаціонарів.

Таким чином, проведене дослідження показало, що результати лікування хворих МРФ НДРЛ залежать від комплексу клінічних, патоморфологічних та молекулярно-біологічних факторів, які відображають не тільки гетерогенність ІІІА ст., а й особливості біології пухлин. Кореляційний аналіз та вивчення впливу факторів у рамках створених логістичних моделей дозволили виділити найважливіші з них у прогностичному плані. Застосування створених математичних моделей та експертних систем дозволяє не тільки індивідуалізувати і уточнити прогнозування перебігу пухлинного процесу, а й оптимізувати лікувальну тактику у конкретного хворого.

ВИСНОВКИ

1. У дисертації дано теоретичне обґрунтування і нове вирішення наукової проблеми – поліпшення безпосередніх та віддалених результатів лікування хворих НДРЛ ІІІА ст., використовуючи методику індивідуалізації прогнозу та лікувальної тактики, яка ґрунтується на комплексній оцінці основних клінічних, патоморфологічних та молекулярно-біологічних факторних ознак.
2. Достовірним позитивним клінічним ФП для хворих НДРЛ ІІІА ст. є радикальне видалення пухлини (р<0,001), причому виконання органозберігаючих операцій удвічі поліпшує ймовірність виживання хворих (відносний ризик – HR = 2,1; CІ 1,3 – 3,6). Негативними ФП для операбельності визначені місцева поширеність онкопроцесу (Т3 та N2-статус пухлин; коефіцієнт кореляції – с = 0,44), для виживання радикально оперованих хворих – метастазування у МЛВ (HR = 2,9; CІ 1,4 – 5,9) та аденогенний гістотип новоутворення (р<0,05).
3. Визначено, що НДРЛ демонструє помірну чутливість до ІХТ на основі препаратів платини. Рівень об’єктивного ефекту від ІХТ досягається у 46,7%±4,9% випадків і є вищим у разі відсутності метастатичного ураження МЛВ (р = 0,048) та у пухлин із низьким ступенем диференціювання (с = 0,34). Застосування розробленого способу оцінки ЛПП дозволяє за рахунок визначення індукованих вторинних змін у залишковій онкотканині більш точно оцінити ефект ІХТ, наявність хіміорезистентності для НДРЛ.
4. Індукційна ХТ покращує безпосередні та віддалені результати лікування хворих із НДРЛ ІІІА ст. Застосування ІХТ підвищує резектабельність з 63,7%±3,8% до 73,4%±4,3% (p<0,001, за критерієм ч2) та поліпшує (p<0,05) п’ятирічне виживання радикально оперованих хворих із 13,5% (СІ 6,2%–20,8%) до 30,1% (СІ 18,0% – 42,3%), одночасно збільшуючи ймовірність виживання у 3 рази (HR = 3,1; CІ 1,2 – 7,8). Спостерігається залежність п’ятирічного виживання пацієнтів від ступеня досягнутого ЛПП: 42,8%±9,8% при 2-3 ст. проти 11,5%±9,1% при 0-1 ст. (р<0,05).
5. Розроблений спосіб комплексного лікування місцевопоширеного НДРЛ ІІІ стадії дозволяє за рахунок скорочення до 1 см зони відступу від видимого краю пухлини при резекції у випадках ефективної ІХТ підвищити (р<0,05) резектабельність та створює умови до виконання комбінованих та органозберігаючих втручань.
6. Використання ХТ на основі препаратів платини в ад’ювантному режимі у хворих НДРЛ ІІІА ст. без урахування додаткових критеріїв агресивності пухлин і маркерів хіміорезистентності не поліпшує місцевий контроль за перебігом онкопроцесу (р = 0,19) і не впливає на показники 5-річного виживання (р = 0,38, за критерієм χ2).
7. Негативними молекулярно-біологічними ФП для НДРЛ визначені експресія проапоптотичного онкопротеїну р53 і рецепторів епідермального фактора росту ІІ типу Her2/*neu* та відсутність експресії антиапоптотичного онкобілка bcl-2. Експресія р53 присутня у 61,3%±5,6% випадків НДРЛ і достовірно погіршує виживання хворих (HR = 13,1; CІ 2,1 – 25,0). Експресія bcl-2 виявляється у 29,3%±5,3% пухлин і корелює з кращими показниками виживання радикально оперованих хворих (ρ = –0,2). Експресія рецепторів Her2/*neu*2+/3+ встановлена у 30,7%±5,3% випадків НДРЛ ІІІА ст. і негативно впливає як на резектабельність (с = 0,29), так і на 5-річне виживання хворих (ρ = 0,18). Наявність експресії рецепторів Her2/*neu* практично у 4 рази погіршує ймовірність досягнення патоморфологічного ефекту від ІХТ (HR = 4,0; CІ 1,2 – 13,3) і визначена у якості маркера хіміорезистентності для НДРЛ ІІІА ст.
8. Побудована математична модель прогнозування впливу радикального видалення пухлини на збільшення терміну виживання хворих дозволяє на етапі планування операції визначити її доцільність. Чутливість моделі була 72,2% (СІ 56,1% – 85,8%), специфічність – 70,0% (СІ 35,0% – 95,2%), до найбільш значущих у прогностичному відношенні ознак належать: гістологічний тип та N-статус пухлини, наявність експресії р53, ступінь ОКЕ від ІХТ і радикальність операції. Експертна модель дозволила ввести поняття «агресивності» пухлини та розподілити усі випадки на високий та низький її ступінь із відповідними клінічними рекомендаціями.
9. Створена математична модель прогнозування трирічного виживання хворих після оперативного лікування дозволяє об’єктивно визначити доцільність проведення та тип ад’ювантної терапії, формувати групи підвищеного ризику розвитку рецидивів і рекомендувати для них адекватні методи контролю. Чутливість моделі склала 66,7% (СІ 50,1% – 81,4%), специфічність – 90,0% (СІ 60,5% – 100%), до значущих у прогностичному відношенні ознак віднесено: гістологічний тип і N-статус пухлини, тип операції (діагностична, радикальна пневмонектомія, радикальна лобектомія), проведення ХТ, наявність експресії р53 i ступінь ЛПП після ІХТ.
10. На основі проведених досліджень і аналізу створених математичних моделей сформульовані підходи до індивідуалізації лікування НДРЛ ІІІА ст.:
	* застосування ІХТ на основі препаратів платини є ефективним методом поліпшення безпосередніх та віддалених результатів комплексного лікування хворих;
	* при високій агресивності пухлини (за моделлю М2) і відсутності ефекту від ІХТ доцільною є відмова від радикального хірургічного втручання через відсутність його достовірного позитивного впливу на виживання пацієнтів;
	* у випадку високої агресивності новоутворення (за моделлю М3) необхідним є призначення АХТ/АХПТ з урахуванням маркерів хіміорезистентності і ступеня досягнутого ЛПП, а також з рекомендаціями поглибленого спостереження за хворими;
	* для пухлин із низькою агресивністю ад’ювантні методи лікування не показані через відсутність їх суттєвого впливу на показники виживання хворих.

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

# Суховерша О.А. Рак легенів / О.А. Суховерша, О.І. Новіков, І.О. Македонський; Дніпропетровський національний університет. – Дніпропетровськ: РВВ ДНУ, 2004. – 36 с. Автором проведено аналіз наукової літератури та власних даних, викладено етіопатогенез, принципи діагностики і лікування хворих на рак легень.

# Суховерша О.А. Гнійно-запальні захворювання легенів та плеври / О.А. Суховерша, О.І. Новіков, І.О. Македонський; Дніпропетровський національний університет. – Дніпропетровськ: РВВ ДНУ, 2004. – 36 с. Автором узагальнені дані літературного пошуку та результатів власних досліджень, викладено особливості перебігу гнійних процесів у хворих НДРЛ та способи їх лікування.

1. Суховерша О.А. Профілактика післяопераційних тромбоемболічних ускладнень у онкоторакальних хворих / О.А. Суховерша, Г.М. Стаднічук // Укр. медичний часопис. – 2000. – Т. 5, № 19. – С. 18-21. Автор вивчав структуру післяопераційних тромбоемболій у хворих НДРЛ, довів переваги застосування низькомолекулярних гепаринів для профілактики тромбоемболій.
2. Суховерша А.А. Низкомолекулярные гепарины в комплексном лечении больных с местно-распространенными формами рака легкого или молочной железы / А.А. Суховерша, В.Ф. Завизион, Л.Т. Артюшенко // Онкология. – 2002. – Т. 4, № 3. – С. 232-233. Автором проведено вивчення інтраопераційної крововтрати у хворих НДРЛ, обґрунтовано доцільність використання гепаринів із низькою молекулярною масою для профілактики післяопераційних пневмоній.
3. Профілактика тромбоемболічних ускладнень у післяопераційний період у хворих похилого віку онкологічного профілю / О.А. Суховерша, В.А. Коссе, В.Ф. Завізіон, К.О. Чебанов // Онкология. – 2004. – Т. 6, № 1. – С. 71-74. Автором вивчені особливості післяопераційних тромбоемболічних ускладнень у хворих НДРЛ похилого віку і розроблена схема тромбопрофілактики.
4. Суховерша О.А. Індукційна хіміотерапія в комплексному лікуванні місцево-розповсюджених форм недрібноклітинного раку легенів // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2004. – Т. 5, № 1. – С. 64-68.
5. Комплексне обстеження хворих на рак легенів у динаміці лікування / О.А. Суховерша, К.О. Чебанов, Л.Т. Артюшенко, І.В. Біленький, Ю.І. Цибульський // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2004. – Т. 5, № 2. – С. 374-375. Автором розроблено алгоритм комплексної клініко-патоморфологічної оцінки ефективності ІХТ у хворих НДРЛ ІІІА ст.
6. Суховерша О.А. Десятирічний досвід комплексного лікування хворих на недрібноклітинний рак легені ІІІА стадії // Онкология. – 2005. – Т. 7, № 9. – С. 290-294.
7. Суховерша О.А. Перспективи застосування похідних гепарину у лікуванні хворих на рак легенів // Клінічна хірургія. – 2006. – № 2. – С. 41-47.
8. Суховерша О.А. Комплексне лікування хіміорезистентного недрібноклітинного раку легенів з урахуванням молекулярно-генетичних особливостей пухлини // Онкология. – 2006. – Т. 8, № 3. – С. 235-240; Авторське свідоцтво на твір №19520; Заявл. 12.12.06.
9. Особливості операцій у хворих з місцево-поширеним недрібноклітинним раком легенів після індукційної хіміотерапії / О.А. Суховерша, І.В. Біленький, В.А. Коссе, Ю.І. Цибульський // Харківська хірургічна школа. – 2007. – № 1. – С. 24-28. Автором вивчені особливості операцій у хворих НДРЛ ІІІА ст. після проведення ІХТ та розроблено спосіб обробки кукси бронха.
10. Суховерша О.А. Експресія Her2/*neu* при недрібноклітинному раку легенів та її прогностичне значення / О.А. Суховерша, В.А. Коссе // Онкология. – 2007. – Т. 9, № 1. – С. 1-5. Автором проведено збір та аналіз літературних першоджерел.
11. Суховерша О.А. Оверекспресія Her2/*neu* як незалежний фактор прогнозу для недрібноклітинного раку легенів // Медичні перспективи. – 2007. – Т. ХІІ, № 1. – С. 36-40.
12. Терапевтичний патоморфоз як критерій ефективності індукційної хіміотерапії місцево-розповсюдженого недрібноклітинного раку легенів / О.А. Суховерша, І.В. Біленький, С.М. Чекан, В.А. Коссе, В.В. Лизогуб // Морфологія. – 2007. – Т. 1, № 1. – С. 111-119. Автором вивчені результати лікування хворих НДРЛ ІІІА ст. та проведено їх статистичну обробку.
13. Оцінка хіміотерапевтичного патоморфозу недрібноклітинного раку легенів / О.А. Суховерша, І.В. Біленький, С.М. Чекан, В.А. Коссе // Морфологія. – 2007. – Т. 1, № 2. – С. 82-90. Автором проведено збір та аналіз літературних першоджерел, статистичну обробку отриманих результатів.
14. Роль б-інтерферону у комплексному лікуванні раку легені та молочної залози / І.М. Бондаренко, В.А. Коссе, О.А. Суховерша, В.Ф. Завізіон // Медичні перспективи. – 2007. – Т. ХІІ, № 2. – С. 113-118. Автором проаналізовано літературні дані про застосування інтерферонів у комплексному лікуванні НДРЛ.
15. Суховерша О.А. Експресія та прогностичне значення апоптоз-асоційованих онкопротеїнів при місцево-поширеному недрібноклітинному раку легенів // Укр. журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можаєва. – 2007. – Т. 8, № 2. – С. 84-88.
16. Суховерша О.А. Her2/*neu* як мішень терапії при лікуванні хворих на недрібноклітинний рак легені / О.А. Суховерша, В.А. Коссе // Онкология. – 2007. – Т. 9, № 2. – С. 1-7. Автором проведено збір та аналіз літературних першоджерел.
17. Коссе В.А. Індивідуалізація комплексного лікування хворих на недрібноклітинний рак легень ІІІА ст. (N2) / В.А. Коссе, О.А. Суховерша // Львівський медичний часопис. – 2007. – Т. ХІІІ, № 3. – С. 20-27. Автором вивчені результати комплексного лікування хворих НДРЛ ІІІА ст. і обґрунтовано алгоритми лікувальної тактики для пацієнтів.
18. Суховерша О.А. Кореляція клініко-патоморфологічного ефекту індукційної хіміотерапії і віддалених результатів комплексного лікування ІІІА стадії недрібноклітинного раку легенів // Морфологія. – 2007. – Т. 1, № 3. – С. 85-93.
19. Суховерша А.А. Немелкоклеточный рак легкого IIIA стадии: индивидуализация прогноза и лечебной тактики // Онкологический журнал (Минск). – 2007. – Т. 1, № 4. – С. 12-25.
20. Суховерша О.А. Клінічні та стандартні біологічні фактори прогнозу і можливості індивідуалізації лікування недрібноклітинного раку легенів // Укр. журнал екстремальної медицини ім. Г.О. Можаєва. – 2007. – Т. 8, № 4. – С. 38-42.
21. Суховерша О.А. Патоморфологічні фактори прогнозу як основа оптимізації лікування ІІІА стадії недрібноклітинного раку легень // Морфологія. – 2007. – Т. 1, № 4. – С. 100-107.
22. Патент 23734 UA, МПК G 01N 33/50, G 01N 33/48. Спосіб оцінки лікувального патоморфозу злоякісної пухлини / О.А. Суховерша, І.В. Біленький, С.М. Чекан; Дніпропетровська державна медична академія. – № u200613104; Заявл. 11.12.06; Опубл. 11.06.07, Бюл. № 8. – 10 с.
23. Патент 23830 UA, МПК А 61Р 35/00. Спосіб комплексного лікування місцевопоширеного недрібноклітинного раку легенів ІІІ стадії / О.А. Суховерша, І.В. Біленький, В.А. Коссе; Дніпропетровська державна медична академія. – № u200700469; Заявл. 17.01.07; Опубл. 11.06.07, Бюл. № 8. – 6 с.
24. Перший досвід інтерферонотерапії як методу підвищення ефективності хіміотерапії онкологічних захворювань / В.Ф. Завізіон, Є.О. Апостолов, О.А. Суховерша, Л.Т. Артюшенко // Вісник Дніпропетровського університету / Медицина і охорона здоров'я. – 2001. – Вип. 2. – С. 53-57.
25. Суховерша О.А. Індукційна хіміоцитокінотерапія хворих місцево-розповсюдженими формами недрібноклітинного раку легенів / О.А Суховерша, В.А. Коссе, В.Ф. Завізіон // Х з'їзд онкологів України: Матеріали з’їзду. Крим, 10-12 жовтня 2001 р. – К., 2001. – С. 159-160.
26. Комплексна оцінка ефективності індукційної поліхіміотерапії в лікуванні хворих місцево-поширеними формами недрібноклітинного раку легенів / О.А. Суховерша, І.В. Біленький, Ю.І. Цибульський. В.Ф. Завізіон // Вісник Дніпропетровського університету / Медицина і охорона здоров'я. – 2002. – Вип. 3. – С. 102-106.
27. Суховерша А.А. Молекулярно-генетические особенности местно-распространенных форм немелкоклеточного рака легкого на этапах комплексного лечения // Торакальная онкология: І Российская научно-практическая конференция. п. Ольгинка, 14-16 мая 2003 г. – Мин. Воды, 2003. – С. 4-5.
28. Суховерша О.А. Імунопатологія недрібноклітинного раку легенів. Фактори прогнозу. Сучасний стан проблеми та перспективи // Вісник Дніпропетровського університету / Медицина і охорона здоров'я. – 2003. – Вип. 4. – С. 92-100.
29. Суховерша А.А. Оверэкспрессия Her-2/*neu* как показатель химиорезистентности немелкоклеточного рака легкого // Торакальная онкология: ІІ Российская научно-практическая конференция. п. Ольгинка, 19-21 мая 2004 г. – Краснодар, 2004. – С. 20.
30. Суховерша А.А. Опыт комплексного лечения местно-распространённых форм немелкоклеточного рака лёгкого // ІІІ съезд онкологов и радиологов СНГ: Материалы съезда, 25-28 мая 2004 г. – Минск, 2004. – С. 107-108.
31. Суховерша О.А. Біологічні фактори прогнозу і їх клінічне значення при недрібноклітинному раку легенів / О.А. Суховерша, В.А. Коссе // ХІ з’їзд онкологів України: Матеріали з’їзду. м. Судак, 29 травня – 2 червня 2006 р. – К., 2006. – С. 122.
32. Суховерша О.А. Індивідуалізація лікування недрібноклітинного раку легенів з урахуванням факторів прогнозу // ХІ з’їзд онкологів України: Матеріали з’їзду. м. Судак, 29 травня – 2 червня 2006 р. – К., 2006. – С. 122.
33. Sukhoversha O.A. Multimodality therapy for stage IIIA (N2) Non-Small Cell Carcinoma of the Lung: Immunological status of the patients during and after Induction Chemotherapy and its Correlation // Eur. J. Cancer. – 1998. – Vol. 34, Suppl. 2. – P. 31.
34. Sukhoversha O. Immunopathology of advanced forms of NSCLC: the influence of induction chemotherapy // Eur. Respir. J. – 2003. – Vol. 22, Suppl. 45. – P. 362.
35. Sukhoversha O.A. Her-2/*neu* expression in advanced non small cell lung carcinomas / O.A. Sukhoversha, V.V. Lizogubov // Eur. Respir. J. – 2004. – Vol. 24, Suppl. 48. – P. 77.
36. Sukhoversha O.A. Long-term survival of the patients with advanced non small cell lung carcinomas after induction chemotherapy // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 26, Suppl. 49. – P. 78.
37. Sukhoversha О.А. Proliferative activity of non-small cell lung cancer after induction chemotherapy / О.А. Sukhoversha, I.V. Bilen’kiy, S.M. Chekan // Eur. Respir. J. – 2005. – Vol. 26, Suppl. 49. – P. 328.

# Sukhoversha O.A. Prognostic value of Her2/*neu* in stage ІІIA non small cell lung cancer / O.A. Sukhoversha, V.A. Kosse, V.V. Lizogubov // Eur. Respir. J. – 2006. – Vol. 28, Suppl. 50. – P. 770.

Суховерша О.А. Рак легень ІІІА стадії: індивідуалізація лікування та прогнозу. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.07 – онкологія. – Донецький національний медичний університет ім. М. Горького, Донецьк, 2008.

У дисертації дано теоретичне обґрунтування і нове вирішення наукової проблеми – поліпшення безпосередніх та віддалених результатів лікування хворих недрібноклітинним раком легень (НДРЛ) ІІІА ст., використовуючи методику індивідуалізації прогнозу та лікувальної тактики, яка ґрунтується на комплексній оцінці клінічних, патоморфологічних та молекулярно-біологічних факторів прогнозу (ФП).

Доведено, що позитивним клінічним ФП є радикальне видалення пухлини (р<0,001). Негативними ФП для операбельності визначені місцева поширеність онкопроцесу, для виживання радикально оперованих хворих – N2-статус та аденогенний гістотип пухлини. Доведена доцільність проведення індукційної хіміотерапії на базі препаратів платини, яка підвищує резектабельність із 63,7%±3,8% до 73,4%±4,3% (p<0,001, за критерієм ч2), та поліпшує 5-річне виживання радикально оперованих хворих із 13,5% (СІ 6,2%–20,8%) до 30,1% (СІ 18,0%–42,3%; p<0,05), одночасно збільшуючи ймовірність виживання у 3 рази (HR = 3,1; CІ 1,2-7,8). Встановлена залежність виживання хворих від ступеня лікувального патоморфозу пухлин. Негативними молекулярно-біологічними ФП визначено експресію (>10%) онкобілка р53 і рецепторів Her2/*neu*2+/3+та низьку експресію (<10%) онкобілка bcl-2.

Розроблено новий підхід до формування лікувальної тактики у хворих НДРЛ ІІІА ст., який передбачає побудову математичних моделей на основі достовірних ФП для визначення доцільності проведення операції та ад’ювантної терапії, формування груп хворих із підвищеним ризиком розвитку рецидивів і алгоритму поглибленого спостереження за ними.

Ключові слова: недрібноклітинний рак легень, комплексне лікування, фактори прогнозу

Суховерша А.А. Рак легких ІІІА стадии: индивидуализация лечения и прогноза. – Рукопись.

Диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.07 – онкология. – Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк, 2008.

В диссертации дано теоретическое обоснование и новое решение научной проблемы – улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) ІІІА ст., используя методику индивидуализации прогноза и лечебной тактики, которая основывается на комплексной оценке основных клинических, патоморфологических и молекулярно-биологических факторов прогноза (ФП).

Изучены клинические, патоморфологические и молекулярно-биологические ФП для больных НМРЛ ІІІА ст. при проведении комплексного лечения. Доказано, что позитивным клиническим ФП является факт радикального удаления опухоли (р<0,001), причем выполнение органосохраняющих операций вдвое улучшает вероятность 3-летнего выживания больных. Негативными ФП для операбельности определены местная распространенность онкопроцесса, для выживания радикально оперированных больных – N2-статус и аденогенный гистотип новообразования. Доказана целесообразность проведения индукционной химиотерапии (ИХТ) на базе препаратов платины, которая повышает резектабельность с 63,7%±3,8% до 73,4%±4,3% (p<0,001, по критерию ч2), и улучшает 5-летнее выживание радикально оперированных пациентов с 13,5% (СІ 6,2%–20,8%) до 30,1% (СІ 18,0%–42,3%; p<0,05), одновременно увеличивая вероятность 3-летнего выживания в 3 раза (HR = 3,1; CІ 1,2-7,8).

Изучены особенности лечебного патоморфоза (ЛПП) НМРЛ и проведена его оценка у больных опытной группы. Разработан метод оценки ЛПП, который позволяет за счет определения вторичных изменений в остаточной онкоткани более точно определить эффект ИХТ и наличие химиорезистентности для НМРЛ. Выявлена зависимость выживания больных от степени ЛПП, что послужило основанием для рекомендаций достижения максимального эффекта от ИХТ. Разработан метод индукционной цитокинохимиотерапии химиорезистентных форм НМРЛ. Расширены возможности хирургического лечения при местно-распространенном НМРЛ разработкой нового способа обработки культи бронха, который позволяет в случае эффективной ИХТ повысить резектабельность и создает условия к выполнению комбинированных и органосохраняющих вмешательств.

Доказано, что проведение адъювантной химиотерапии на основе препаратов платины у больных НМРЛ ІІІА ст. без учета дополнительных критериев агрессивности опухоли и маркеров химиорезистентности не улучшает местный контроль за течением онкопроцесса (р = 0,19 по критерию χ2) и не влияет на показатели пятилетнего выживания (р = 0,38 по критерию χ2).

Негативными молекулярно-биологическими ФП для НМРЛ определены экспрессия (>10%) проапоптического онкопротеина р53 и рецепторов эпидермального фактора роста ІІ типа Her2/*neu*2+/3+ и низкая экспрессия (<10%) антиапоптотического онкобелка Bcl-2. Экспрессия р53 присутствует в 61,3%±5,6% случаев НМРЛ и достоверно ухудшает выживание больных (HR = 13,1; CІ 2,1–25,0). Положительная экспрессия bcl-2 выявлена в 29,3%±5,3% опухолей и коррелирует с лучшими показателями выживания радикально оперированных больных (ρ = –0,2; коэффициент корреляции, отличающийся от «0»; р<0,05). Экспрессия Her2/*neu*2+/3+ определена в 30,7%±5,3% случаев НМРЛ и отрицательно влияет как на резектабельность (с = 0,29; р<0,05), так и на выживание пациентов (ρ = 0,18; р<0,05). Наличие экспрессии Her2/*neu*2+/3+ в 4 раза ухудшает вероятность достижения патоморфологического эффекта от ИХТ (HR = 4,0; CІ 1,2–13,3) и определена в качестве маркера химиорезистентности для НМРЛ.

Разработан новый подход к формированию лечебной тактики у больных НМРЛ ІІІА ст., который предусматривает построение математических моделей на основе достоверных ФП для определения целесообразности проведения операции и адъювантного лечения, формирования групп пациентов с повышенным риском возникновения рецидивов и алгоритма углубленного наблюдения за ними.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, комплексное лечение, факторы прогноза.

Sukhoversha O.A. The Lung Cancer of stage IIIA: individualization of treatment and prognosis. – A manuscript.

Dissertation for the Doctor of Medical Science degree in a specialty 14.01.07 – Oncology. – M. Gorky Donetsk National Medical University, Donetsk, 2008.

In the thesis theoretical basis and innovative solution of scientific problem – improve of results of multimodality treatment of patients with IIIA stage for non-small cell lung cancer (NSCLC) via the use of method of prognosis and treatment strategy individualization – are given. This method is based on complex assessment of clinical, pathomorphological and molecular-biological prognostic factors (PF).

It has been proved that positive clinical PF is radical tumor removal (р<0,001) and organs-saving operations’ implementation doubly improves the chance for patients’ survival. Negative PF for operability is the oncoprocess local spreading, for radically operated patients survival is N2-status and adenogenic histotype of neoplasm.

The necessity of the platinum-based induction chemotherapy (ICT) has been proved. The ICT allows to improve the resectability from 63,7%±3,8% to 73,4%±4,3% (p<0,001, as of criteria χ2), and 5-year survival rate of the radically operated patients from 13,5% (СІ 6,2%–20,8%) to 30,1% (СІ 18,0%–42,3%; p<0,05), at the same time triple the survival chance (HR = 3,1; CІ 1,2-7,8).

The therapeutic pathomorphosis (TP) of NSCLC features have been studied and the special method for assessment has been elaborated. The correlation between survival rate and ТР stage has been defined. As negative molecular-biological PF for NSCLC has been defined the expression (>10%) of oncoprotein р53 and epidermal growth factor Her-2/*neu*2+/3+and low expression (<10%) of oncoprotein bcl-2.

At this thesis the new approach to forming therapy strategy for IIIA st. NSCLC patients has been worked out. This method forecasts the mathematical formulas creation, based on authentic PF for defining the necessity of operation conduction and adjuvant therapy, forming the patients’ groups with increased risk of relapse development and strategy for more thorough observation.

Key words: non-small cell lung cancer, multimodality treatment, prognostic factors.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АК – аденокарцинома;

АХТ – ад’ювантна хіміотерапія;

БРП – безрецидивний період;

ДГТ – дистанційна гамма-терапія;

ІХТ – індукційна хіміотерапія;

ІЦХТ – індукційна цитокінохіміотерапія;

ЛПП – лікувальний патоморфоз пухлини;

МВ – медіана виживання;

МЛВ – медіастінальні лімфатичні вузли;

НДРЛ – недрібноклітинний рак легень;

ОЖПП – об’єм життєздатної пухлинної паренхіми;

ОКЕ – об’єктивний клінічний ефект;

ПлР – плоскоклітинний рак;

ФП – фактор прогнозу;

ХПТ – хіміопроменева терапія;

ХТ – хіміотерапія;

СІ – 95% вірогідний інтервал (confidence interval);

ЕР – схема хіміотерапії, яка містить цисплатин, етопозид;

G – ступінь диференціювання пухлини;

HR – відносний ризик, розрахований для кривих виживання (hazard ratio);

OR – відношення шансів (odds ratio).

Для заказа доставки данной работы воспользуйтесь поиском на сайте по ссылке: <http://www.mydisser.com/search.html>