

**Ocena wyników leczenia skojarzonego
(neoadjuwantowa chemioterapia i leczenie chirurgiczne)
niedrobnokomórkowego raka płuca
w stadium zaawansowania IIb i IIIa**

**Analysis of the treatment (neoadjuvant chemotherapy and surgery)
in IIb and IIIa stages of non-small cell lung cancer**

Beata Ptaszek¹, Mariusz Chabowski², Elżbieta Wiatr¹, Tadeusz M. Orłowski²,
Renata Langfort³, Iwona Bistry⁴, Kazimierz Roszkowski-Sliż¹

z Instytutu Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie

¹⁾ III Klinika Chorób Płuc, Kierownik: prof.dr hab.med. K.Roszkowski-Sliż

²⁾ Klinika Chirurgii, Kierownik: prof.dr hab.med. T.M.Orłowski

³⁾ Zakład Patomorfologii, Kierownik: dr med. R. Langfort

⁴⁾ Zakład Radiologii, Kierownik: dr I.Bistry

Summary: The aims: 1) comparison of NSCLC stages according to bronchoscopic and radiological findings with pathological outcome (mediastinoscopy), 2) efficacy of the neoadjuvant ChT by means of nodal involvement and primary tumour (downstaging), 3) influence of ChT on the surgical procedures' extension and its morbidity

Material and methods: 100 consecutive patients with resectable NSCLC in stages IIB (13 pts) or IIIA (57 pts), who were qualified to neoadjuvant ChT, participated in this study (77 men and 23 women, aged 42-73). Tumour and lymph nodes (mediastinal and hilar) were measured in CT scan. Mediastinoscopy was performed in 70 pts (70%). Majority of patients (87%) received two cycles of neoadjuvant ChT (cisplatin 80 mg/m² iv on day 1 and vinorelbine 25 mg/m² on day 1 and 5) administered every 21 days. After ChT 85 patients were qualified to surgery.

The results: The metastases in mediastinoscopy were excluded in 32 out of 45 patients (71%), whose lymph nodes were enlarged in CT scan (radiological false positive). Metastases were confirmed in 4 out of 25 patients (16%), whose lymph nodes were normal in CT scan (radiological false negative). After ChT the regression of the disease (PR+CR) was noted in 37% of patients. Pneumonectomy was performed in 23 (27%) pts, bilobectomy in 11 (13%) pts, lobectomy in 39 (46%) pts and „extended” (sleeve) lobectomy in 12 (14%) pts. Resected material was examined microscopically very exactly in patients, in whom mediastinoscopy was performed before treatment. Downstaging was confirmed in 6 out of 15 patients (40%).

Conclusions: Neoadjuvant ChT was effective in 37% of patients and allowed us to perform less extensive surgery in these patients. 22 (64,7%) out of 34 patients who responded to ChT underwent lobectomy. Only 17 (36%) out of 51 patients who did not respond to ChT had lobectomy performed. Generally, 85 pts were operated with postoperative complications in 22.3% patients and 2.3% mortality rate.

Pneumonol. Alergol. Pol. 2006, 74, 171:178

Key words: non-small cell lung cancer, neoadjuvant chemotherapy, mediastinoscopy, downstaging

Wstęp

Rak płuca jest w Polsce najczęstszym nowotworem złośliwym wśród mężczyzn i drugim co do częstości, po raku piersi, nowotworem wśród kobiet (39). Wg Krajowego Rejestru Nowotworów w 1999 r stwierdzono w Polsce 19.230 nowych zachorowań, w tym 15.350 u mężczyzn i 3.880 u kobiet. Współczynnik zachorowalności na raka płuca w Polsce wyniósł w 1999 r 67/100.000 mężczyzn i 12,7/100.000 kobiet i wzrósł 5x w ciągu ostatnich 30 lat. W związku z dużym rozpowszechnieniem palenia papierosów nie jest spodziewany spadek zapadalności i umieralności wśród kobiet w ciągu najbliższych lat.

Podstawową rolę w ocenie chorych na niedrobnokomórkowego raka płuca (NDRP) odgrywa system TNM. Do oceny guza (cecha T) służą badania radiologiczne, w tym tomografia komputerowa (TK) oraz bronchoskopia, która w zestawieniu z badaniem radiologicznym ma rozstrzygające znaczenie dla resekcyjności guza (12,19). Pozwala ona odróżnić cechę T2 (guz położony dalej niż 2 cm od rozwidlenia tchawicy), od T3 oraz od T4 (naciekanie szczytu ostrogi czy tchawicy). Do oceny węzłów chłonnych (cecha N) służą badania radiologiczne, w tym TK, której czułość i swoistość w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia wynosi 60-77% (30). Zajęcie węzłów chłonnych wnęk i śródpiersia stwierdza się u około 26% chorych w chwili

rozpoznania NDRP (20). Wykrycie powiększonych węzłów chłonnych w obrazie TK nie rozstrzyga jednak o przyczynie tego powiększenia. Wykazano, że tylko 50% powiększonych węzłów chłonnych ma charakter nowotworowy (14). Obecność przerzutów w węzłach chłonnych śródpiersia jest złym czynnikiem prognostycznym, zarówno jeśli chodzi o resekcyjność nowotworu, jak i długość czasu przeżycia. 5-letnie przeżycie w tej grupie osiąga około 9% chorych (29). Mediastinoskopia jest obowiązującą procedurą diagnostyczną u chorych z radiologiczną cechą N2. Czułość i swoistość tego badania jest wysoka i wynosi według różnych autorów odpowiednio od 86-100%, i 100%, a dokładność ok. 95-100% (17).

Okolo 30-35% chorych na NDRP zgłasza się do lekarza w stadium IIB-III A, lokalnie zaawansowanego raka płuca (1). Nowotwór w III stadium nacieka sąsiednie struktury lub tworzy przerzuty w węzłach chłonnych śródpiersia. W tej grupie chorych, tzw. "granicznej resekcyjności", rokowanie jest znacznie gorsze. Pomimo leczenia operacyjnego i całkowitej resekcji guza odsetek 5-letnich przeżyć jest niski – odpowiednio 24% (IIB) i 13% (III A), a do nawrotu dochodzi u około 50% chorych (1). Główną przyczyną niepowodzeń są przerzuty odległe. Uważa się, że są one spowodowane obecnością mikroprzerzutów już we wczesnym stadium choroby (1). Coraz więcej badań wskazuje, że w lokalnie zaawansowanym raku płuca można uzyskać lepsze wyniki leczenia chirurgicznego po uprzednim zastosowaniu chemioterapii (ChT) indukcyjnej (przedoperacyjnej, neoadjuwantowej) (5,22,33). Ma ona na celu zmniejszenie masy guza, regresję raka w węzłach chłonnych śródpiersia lub wnęk, zwiększenie odsetka przypadków resekcyjnych, zniszczenie ewentualnych mikroprzerzutów i zmniejszenie ryzyka przerzutów odległych, a pośrednio zwiększenie średniej przeżycia (36). Okolo 30-40% chorych na NDRP odpowiada na chemioterapię.

W ostatnich latach wprowadzono do leczenia wiele nowych leków III generacji (m.in. winorelbina, paklitaksel, docetaksel, gemcytabina, irinotekan), których dużą skuteczność wykazano w zaawansowanym raku płuca (odsetek odpowiedzi ponad 20%) przy jednoczesnym zmniejszeniu objawów niepożądanych (8). Wyniki licznych badań I i II fazy wykazały ich bezpieczne i skuteczne stosowanie w połączeniu z cisplatyną z odsetkiem odpowiedzi w granicach 35-40% lub więcej. Winorelbina jest lekiem nowej generacji alkaloidów Vinca, działającym na wrzeciono mitotyczne, przy czym działanie neurotoksyczne jest mniej nasilone

niż innych leków z tej grupy, a skuteczność – większa (21). W monoterapii można uzyskać odpowiedź średnio u 33% chorych ze średnią przeżycia ponad 30 tygodni i odsetkiem 3-letniego przeżycia wynoszącym 30% (21, 37). Odsetek odpowiedzi wzrasta, nawet do 43%, jeśli stosowana jest w połączeniu z cisplatyną (8)

Do weryfikacji radiologicznej oceny odpowiedzi wykorzystuje się materiał tkankowy pobrany podczas resekcji, co pozwala na dokładną ocenę skuteczności chemioterapii. Uzyskanie całkowitej, potwierdzonej badaniem morfologicznym regresji nowotworu w węzłach chłonnych śródpiersia określa się terminem „downstaging” (11). Udowodniono, że uzyskanie obniżenia stopnia zaawansowania raka w zakresie cechy N2 jest niezależnym od wieku, płci i typu histologicznego nowotworu czynnikiem prognostycznym.

Celem pracy było: porównanie stadiów zaawansowania raka płuca ocenionych na podstawie bronchoskopii i badań radiologicznych (cTNM) z wynikiem badania histopatologicznego węzłów chłonnych (mediastinoskopia), ocena skuteczności chemioterapii indukcyjnej przy pomocy dynamiki zmian cechy N i T (downstaging) oraz analiza wyników leczenia operacyjnego i powikłań pooperacyjnych

Materiał i metody

Do badania o charakterze retrospektywnym zakwalifikowano 100 kolejnych chorych na

NDRP w stadium IIB (43 chorych) i III A (57 chorych), hospitalizowanych w Instytucie Gruźlicy i Chorób Płuc w Warszawie w latach 2000-2003. Grupa obejmowała 77 mężczyzn i 23 kobiety w wieku od 42 do 73 lat (mediana 58 lat), w tym 56 chorych nie przekroczyło 60rż. Stan sprawności (PS) 0, oceniany wg 5 stopniowej skali ECOG-Zubroda, reprezentowało 36 chorych, PS1 – 45 chorych, a PS2 – pozostałych 19. U pacjentów nie stwierdzono istotnych chorób współistniejących, będących przeciwwskazaniem do leczenia operacyjnego lub chemioterapii. U 59 chorych rozpoznano raka płaskonabłonkowego, u 29 chorych – raka gruczołowego, u 2 chorych – raka wielkokomórkowego, a u pozostałych 10 – raka niedrobnokomórkowego bez określenia podtypu. Stopień rozległości określano na podstawie badania przedmiotowego, badań biochemicznych, badań radiologicznych klatki piersiowej, włącznie z TK, i bronchoskopii oraz badania USG jamy brzusznej. U 2 chorych stwierdzono cechę T1, u 95 – T2, a u 3 – T3. W uzasadnionych przypadkach wykonywano badanie TK głowy, jamy brzusznej, scyntyografię lub NMR kości. O resekcyjności nowotworu decydował stopień zaawansowania w oparciu o badania radiologiczne oraz wynik bronchoskopii, a o operacyjności i kwalifikacji do neoadjuwantowej chemioterapii (ChT) decydowano na podstawie badań dodatkowych: ekg, spirometrii, gazometrii i rutynowych badań krwi. Przed chemioterapią wykona-

no mediastinoskopię u 45 spośród 56 chorych, głównie u tych u których w badaniu TK stwierdzono powiększone węzły chłonne śródpiersia oraz u 25 spośród 44 chorych, u których węzły chłonne były mniejsze od 10mm. Za powiększone węzły chłonne większość autorów uważa te węzły, których wymiar osi krótkiej w przekroju poprzecznym przekracza 10 mm (17). Następnie wszyscy chorzy byli leczeni według schematu: cisplatyna 80 mg/m² iv w dniu 1, winorelbina 25 mg/m² iv w dniu 1 i 5 co 21 dni. Większość (87 chorych) otrzymała planowane 2 kursy chemioterapii, 1 kurs – 7 chorych, 3 kursy – 4 chorych i 4 kursy – 2 chorych. U 7 chorych skrócenie ChT spowodowane było złą tolerancją leczenia lub poważnymi objawami niepożądanymi (neutropenia stopnia 4 u jednego chorego, zakażenie układu oddechowego u 2 chorych, wzrost aktywności aminotransferaz u 1 chorego), jak również progresją choroby już po pierwszym kursie ChT (3 chorych).

Ocenę odpowiedzi na leczenie przeprowadzano po 3 tygodniach od zakończenia ChT, przyjmując taki okres za optymalny do przeprowadzenia operacji. Wyniki leczenia oceniano zgodnie z zaleceniami WHO z 1979 r w modyfikacji Millera z 1981 r. dokonując ponownych pomiarów guza oraz węzłów chłonnych wnek i śródpiersia w obrazie TK oraz oceniając makroskopowy obraz zmian w drzewie oskrzelowym podczas bronchoskopii, często pobierając wycinki z miejsc wstępnie obserwowanego guza (24). Dodatkowym elementem oceny efektywności ChT było zbadanie fragmentów tkankowych węzłów pobranych podczas resekcji zmian nowotworowych (pN) i porównanie ich z obrazem wycinków pobranych podczas mediastinoskopii (cN). Skuteczność ChT oceniana na podstawie zmian w węzłach chłonnych śródpiersia ze szczególnym uwzględnieniem całkowitej, potwierdzonej badaniem histologicznym regresji nowotworu w obrębie węzłów chłonnych śródpiersia (downstaging) przeprowadzono u 63 chorych. Siedmioro chorych tej grupy nie poddano resekcji z powodu przerzutów odległych lub progresji. Ostateczną weryfikacją skuteczności ChT była ocena patologiczna guza, która polegała na jego pomia-

rach w materiale pooperacyjnym, a cechą T określano zgodnie z obowiązującym systemem oceny zaawansowania raka płuca z 1997 r. (25).

Do analiz statystycznych zastosowano testy nieparametryczne. Dla wykazania zależności pomiędzy różnymi parametrami pacjentów a odpowiedzią na leczenie wykorzystano test χ^2 Pearsona. Postawiono hipotezę zerową: H_0 : odpowiedź na leczenie nie zależy od przynależności do poszczególnych przedziałów badanych parametrów, przeciwko hipotezie alternatywnej H_1 : odpowiedź na leczenie zależy od przedziałów badanych parametrów. Przyjęto poziom istotności: $p < 0,05$.

Wyniki i omówienie

Powiększone węzły chłonne śródpiersia w obrazie TK klatki piersiowej stwierdzono u 56 ze 100 chorych zakwalifikowanych do neoadjuwantowej chemioterapii. Mediastinoskopię wykonano u 70 pacjentów (70%). Obecność przerzutów w węzłach chłonnych śródpiersia stwierdzono u 17 chorych (24,3%), w tym u 13 z 45 chorych (28,9%), u których opisywano powiększenie węzłów chłonnych w obrazie TK i u 4 z 25 chorych (16%), u których węzły chłonne w TK nie były powiększone. Nie potwierdzono obecności przerzutów w węzłach chłonnych u 32 z 45 chorych (71%), u których istniało takie podejrzenie na podstawie obrazu TK, czyli u 71% chorych wstępne badanie TK wskazywało na bardziej zaawansowany proces niż wynikało to z badania patologicznego węzłów pobranych podczas mediastinoskopii (Tab.I).

Chociaż odsetek fałszywie dodatnich wyników ocenia się na 45 do 50% (14), to jednak niektórzy autorzy podają wyniki podobne do naszych

Tabela I. Weryfikacja wstępnego stopnia zaawansowania raka po uwzględnieniu wyniku badania hist-pat węzłów pobranych podczas mediastinoskopii

Table I. Verification of preliminary NSCLC stage with regard to pathologic evaluation of mediastinal lymph nodes sampled at mediastinoscopy

Liczba chorych / Number of patients						
TNM wg. bad. radiolog. / TNM based on radiological examination			TNM wg. bad. hist.-pat. węzłów śródpiersia / TNM based on pathologic examination of media- stinal lymph nodes			
TNM	Razem/total	Poddanych mediastinoskopii/ who underwent mediastinoscopy	T2N1	T1N2	T2N2	T3N1
T2N1	43	24	20	0	4	0
T1N2	2	2	0	2	0	0
T2N2	52	43	32	0	11	0
T3N1	1	1	0	0	0	1
T3N2	2	0				
Razem/total	100	70	52	2	15	

(4,17,23). Gdeedo i wsp. nie wykazali przerzutów w węzłach chłonnych podczas mediastinoskopii u 32 chorych (65% fałszywie dodatnich wyników radiologicznych) (17). Mc Kenna i wsp. oraz Cole i wsp. ocenili ten odsetek odpowiednio na 68% i 74% (4,23). Różnice te mogą wynikać m.in. z różnic w przyjętych kryteriach oceny powiększenia węzłów chłonnych śródpiersia, chociaż większość autorów uważa za powiększone węzły te, których wymiar poprzeczny w osi krótkiej jest większy od 10 mm (4,7).

W naszym materiale dużo rzadziej (16%) wynik TK w ocenie węzłów chłonnych śródpiersia był fałszywie ujemny. Spośród 25 chorych, u których węzły chłonne śródpiersia nie przekraczały 10mm i u których wykonano mediastinoskopię, przerzuty stwierdzono u 4 chorych (16%). Wyniki te są zbieżne z przedstawionymi w piśmiennictwie, gdzie wykazano, iż ok. 20% niepowiększonych węzłów chłonnych w TK zawiera komórki nowotworowe potwierdzone badaniem histopatologicznym (14,17,23). Odsetek przerzutów w węzłach chłonnych, nawet niepowiększonych, zwiększa się wraz ze wzrostem stopnia zaawansowania guza (cechy T).

Wyniki badania histologicznego węzłów chłonnych pobranych podczas mediastinoskopii przyczyniły się do zmiany wstępnego stopnia zaawansowania NDRP u badanych chorych. Wykazano zgodność obrazu TK i wyniku mediastinoskopii u 34/70 chorych tj. u 48,6% chorych a tym samym niezgodność wyniosła 51,4%. 32/43 chorych (74,4%) zaliczonych wstępnie do stadium IIIA (T2N2), po mediastinoskopii oceniono na IIB (T2N1). Zmiana stopnia zaawansowania choroby z IIB na IIIA po wykonaniu mediastinoskopii wystąpiła u 16,7% chorych. (Tab. I)

Skuteczność ChT na podstawie badania TK oceniono na 37% (36% PR i 1% CR). Nie było różnic w odpowiedzi na chemioterapię pomiędzy chorymi w stadium IIB i IIIA (odpowiednio 38% i 34,5%; $p=0,73$). Stabilizację procesu obserwowano u połowy chorych (52%), a u 11% wykazano progresję choroby, przy czym wśród chorych w stadium IIB progresję odnotowano u 8%, natomiast w stadium IIIA – u 17% chorych (Tab.II).

Wyniki te korespondują z wynikami prac Le Chevaliera i wsp., gdzie w randomizowanym badaniu z 1994r analizowano skuteczność połączenia cisplatyny i winorelbiny, uzyskując 30% pozytywnych odpowiedzi (21). Podobne wyniki stwierdzono w badaniu SWOG, gdzie uzyskano odpowiedź u 26% chorych (24% PR i 2% CR) (37). Odsetek odpowiedzi na ChT indukcyjną w naszym materiale jest porównywalny z wynikami, które uzyskali

Tabela II. Stopień odpowiedzi na chemioterapię wg TK w zależności od stopnia zaawansowania
Table II. Response to chemotherapy according to CT scan evaluation depending on the stage

Odpowiedź/ response	Stadium / Stage		Razem/Total
	IIB	IIIA	
CR	1	0	1
PR	26	10	36
SD	38	14	52
PD	6	5	11
Razem/total	71	29	100

Roth i wsp. w przełomowym dla ChT indukcyjnej randomizowanym badaniu III fazy z 1994 r (34). Stosując 3 cytostatyki (cysplatynę, cyklofosfamid i etopozyd) Roth i wsp. uzyskali 35% pozytywnych odpowiedzi. W 2003r w randomizowanym badaniu III fazy Japońskiej Grupy Onkologicznej uzyskano odpowiedź na ChT u 28% chorych, leczonych 3 kursami cisplatyny i windezyiny, stabilizację – u 41%, zaś progresję aż u 31% (26). Elias i wsp. uzyskali odpowiedź na ChT u 65% chorych (58,8% PR i 5,8% CR), u 8,8% regresja była minimalna, u 17,6% obserwowano stabilizację, a u 8,8% – progresję choroby (16). Pisters i wsp. w 2000r. wykazali 56% pozytywnych odpowiedzi na ChT, a u 34% obserwowano stabilizację (28).

Do leczenia chirurgicznego zakwalifikowano 85 chorych (63 w stadium IIB i 22 w stadium IIIA). Najczęściej wykonywanym zabiegiem była lobektomia u 39 (46%) chorych. U 23 (27%) chorych przeprowadzono pneumonektomię, u 11 (13%) – bilobektomię, a u 12 (14%) – „rozszerzoną” (ręka-wową) lobektomię. 15 chorych zdyskwalifikowano od leczenia operacyjnego z powodu progresji (cecha T4 u 5 chorych, przerzuty odległe u 4 chorych), pogorszenia stanu ogólnego u 1 chorego, niewydolności krążenia u 1 chorego oraz utrzymywania się guza w bliskości ważnych dla życia narządów u 4 chorych.

Dysponując materiałem resekcyjnym przeanalizowano dynamikę zmian w obrębie węzłów chłonnych dla oceny efektywności ChT oraz znaczenia stopnia odpowiedzi ChT dla dalszego leczenia skojarzonego, tzn. zakresu resekcji. Było to możliwe u 63 chorych, u których wstępnie wykonano mediastinoskopię, a następnie dokonano resekcji guza i węzłów chłonnych (Tab.III).

Nieobecność przerzutów w węzłach chłonnych śródpiersia u 6/15 chorych pozwoliło ocenić „downstaging” w tej grupie na 40% (skuteczność chemioterapii), z czego 3 chorych nie miało przerzutów ani w węzłach chłonnych śródpiersia ani wnek (pN0).

Tabela III. Zmiana w zakresie cechy N (n=63) przed i po chemioterapii u chorych, u których wykonano mediastinoskopię
 Table III. Change in N pattern (n=63) before and after chemotherapy in patients, who underwent mediastinoscopy

Cecha N w mediastinoskopii/ N pattern in mediastinoscopy	Liczba chorych / number of patients			
	Operowani/ operated	Cecha N w badaniu histopatologicznym /N pattern in postoperative lymph nodes		
		N2	N1	N0
N2=17	15	9	3	3
N1=53	48	6	24	18
Razem/total = 70	63	15	27	21

Zmiana cechy N2 oceniana badaniem patologicznym jest ważnym parametrem oceny skuteczności ChT neoadjuwantowej. Wraz z redukcją cechy N2 rosną szanse na doszczętną resekcję nowotworu i, co się z tym wiąże, szanse na przedłużenie życia chorych. Uzyskanie pod wpływem ChT indukcyjnej obniżenia stopnia zaawansowania w zakresie węzłów chłonnych śródpiersia (downstaging) jest niezależnym czynnikiem prognostycznym (27).

Skuteczność ChT ocenianą przy pomocy zmian w zakresie węzłów chłonnych wnek i wewnątrzplucnych (N1) oceniono na 18/48, tj. 37,5%. Ogólne zmniejszenie cechy N w 70-osobowej grupie chorych poddanych mediastinoskopii w następstwie ChT wykazano u 24/63 chorych operowanych, tj. u 38% pacjentów. Natomiast u 6/48 (12,5%) chorych, u których nie stwierdzono przerzutów w węzłach chłonnych śródpiersia w mediastinoskopii, wykazano je w ostatecznym, pooperacyjnym badaniu patologicznym. Oznacza to 12,5% wyników fałszywie ujemnych wyników mediastinoskopii. (Tab. III)

Nasze wyniki korespondują z obserwacjami innych autorów. Bueno i wsp. wykazali całkowitą remisję (downstaging) nowotworu w węzłach chłonnych śródpiersia u 29% chorych (3). Podobne wyniki uzyskali Rosell i wsp., którzy wykazali eradykację raka z węzłów chłonnych śródpiersia u 32% chorych (33). Nieco niższy odsetek w zakresie downstaging uzyskali Okada i wsp. U 27% chorych nie było przerzutów w węzłach grupy N2, a u 25% chorych nie było przerzutów ani w węzłach chłonnych śródpiersia ani wnek (pN0), co umożliwiło całkowitą resekcję w 100% u chorych z cechą pN0 i zwiększyło odsetek 5-letniego przeżycia w tej grupie chorych do 48% (27). Nagai i wsp., stosując windezynę w schemacie ChT indukcyjnej, stwierdzili regresję raka w węzłach chłonnych śródpiersia u 5 chorych (downstaging 16,1%), z czego 4 chorych wykazało pN0 (26). Lepsze wyniki

uzyskali Voltolini i wsp., którzy wykazali redukcję przerzutów w węzłach chłonnych śródpiersia aż u 56% (38). Downstaging w dużym odsetku uzyskali również Elias i wsp., wykazując zmniejszenie zaawansowania choroby u 44% chorych. Odsetek radiologicznie potwierdzonej CR wyniósł w tym badaniu 5,8% (16). W/w wyniki są rozbieżne, a częstość eradykacji raka z węzłów chłonnych śródpiersia pod wpływem zastosowanego leczenia indukcyjnego waha się od 10 do 56%. Wynik uzyskany w naszym badaniu (40%) mieści się w tym przedziale. Rozbieżności mogą wynikać ze stosowania różnych schematów ChT oraz z wykorzystania wyłącznie metod radiologicznych w ocenie cechy N2 w niektórych badaniach.

W naszej pracy uzyskano 2% całkowitych odpowiedzi potwierdzonych histologicznie (pCR). Podobne wyniki uzyskali Roth i wsp., którzy stwierdzili całkowitą regresję guza u 3% chorych (34). Lepsze wyniki uzyskali Elias i wsp., stwierdzając całkowitą odpowiedź (pCR) u 15% chorych (16). Pisters i wsp. oraz Bueno i wsp. uzyskali 6% odsetek pCR (3, 28). Voltolini i wsp. odsetek ten ocenili na 8% (38).

Odsetek odpowiedzi na ChT indukcyjną w naszym badaniu, oceniony różnymi metodami (radiologicznie czy patologicznie), wg kryterium TNM lub biorąc pod uwagę cechę T i N oddzielnie, waha się od 31% do 52% z odsetkiem downstaging 40%. Mimo, iż odsetki odpowiedzi na leczenie określane przy zastosowaniu tylko TK lub w połączeniu z patologiczną oceną węzłów chłonnych czy guza nie różnią się znacznie, to jednak dopiero wynik badania patologicznego świadczy o realnej skuteczności ChT.

Leczeniu operacyjnemu poddano 85 chorych. Podobny odsetek operacyjności (82-84%) wykazali Elias i wsp. oraz Martini i wsp. (16, 22). W naszej grupie wśród operowanych było 63

spośród 70 (90%) chorych, u których wykonano mediastinoskopię. Stanowili oni grupę, która pozwoliła prześledzić wpływ (efektywność) chemioterapii przedoperacyjnej na guz i węzły. W wyniku ChT odpowiedź na leczenie wg badania TK, czyli poprawę warunków resekcji, osiągnięto u 37% chorych. Tym nie mniej u prawie połowy chorych zakres resekcji przekraczał płat. Najczęściej było to spowodowane umiejscowieniem nowotworu w pobliżu dużych naczyń lub ujęć oskrzeli oraz na granicy płatów. Zabieg ten (pneumonektomia) częściej wykonano u chorych w stadium IIIA w porównaniu do chorych w stadium IIB (36,4% vs 23,8%) (Tab.IV). Wśród 34 chorych, którzy odpowiedzieli na ChT, u 22 (64,7%) wykonano lobektomię, natomiast wśród 51 chorych, którzy nie odpowiedzieli, lobektomia była wykonana u 17 chorych (36,2%). (Tab. V).

Uzyskanie odpowiedzi na chemioterapię było związane z bardziej ograniczonym zakresem zabie-

gu operacyjnego. Należy zwrócić uwagę, że wśród chorych, którzy odpowiedzieli na ChT przeważali chorzy z mniej zaawansowanym procesem nowotworowym.

W naszym materiale powikłania po resekcji mięszu płucnego obserwowano tylko u 19/85 chorych (22,3%). Jest to odsetek znacznie mniejszy niż odnotowali inni autorzy. W badaniu Doddoli i wsp. odsetek powikłań sięgał 42%, a Bernard i wsp. ocenili ten odsetek na 43,2% (2,15). W okresie pooperacyjnym najczęstsze było powstawanie przetoki oskrzelowo-opłucnowej (n=4) i przejściowe zaburzenia rytmu serca (n=4), co dotyczyło 4,7% chorych operowanych. Podobne wyniki uzyskali Deschamps i wsp. z Mayo Clinic, którzy wykazali wystąpienie przetoki oskrzelowo-opłucnowej u 4,5% chorych oraz Bernard i wsp., gdzie przy ogólnej liczbie powikłań dotyczącej 43,2% chorych, częstość powstania przetoki oskrzelowo-opłucnowej wynosiła 4% (2,10). Natomiast Sugarbaker i wsp. oraz Deutsch i wsp. obserwowali częstość przetoki oskrzelowo-płucnej u 17-18% chorych po całkowitym wycięciu płuca (13,35).

W naszym materiale najczęściej powikłania pooperacyjne obserwowano u chorych w przedziale wiekowym 60-69 lat (10/31 chorych – 38,7%) i po 70 rż (2/6 chorych – 33,3% chorych). Jednak częstość występowania powikłań nie różniła się istotnie statystycznie pomiędzy chorymi do 60rż i po 60rż (p=0,06). W piśmiennictwie wczesne powikłania po torakotomii u chorych po 70 r.ż. opisywano u 30-60% pacjentów, a śmiertelność w tej grupie wiekowej oceniana jest na 3-21% (32). Ważnym czynnikiem ryzyka jest zakres resekcji mięszu płuca (6). W naszym materiale 62% powikłań (13 na 21 powikłań) jakie wystąpiły (ropniak opłucnej, krwawienie do jamy opłucnowej, przejściowa niewydolność nerek, sepsa, przetoka oskrzelowa), dotyczyły chorych po pneumonektomii. Wykazano istotną statystycznie zależność między częstością występowania powikłań a zakresem operacji (lobektomia vs bilobektomia i pneumonektomia; p=0,004). Obserwowana częstość powikłań u chorych we wstępnym stadium zaawansowania IIB była znacząco niższa niż u chorych w stadium IIIA (odpowiednio 16% i 40%).

Śmiertelność w okresie pooperacyjnym według różnych autorów waha się od

Tabela IV. Zakres operacji w zależności od wstępnego zaawansowania nowotworu

Table IV. The type of surgical procedure according to the stage of NSCLC

Zakres operacji/ Range of operation	Liczba chorych – stadium /Number of pts (%)– stage		Razem /Total (%)
	IIB	IIIA	
Pneumonektomia	15 (23.8%)	8 (36.4%)	23 (27%)
Bilobektomia	10 (15.9%)	1 (4.5%)	11 (13%)
Lobektomia	28 (44.4%)	11 (50%)	39 (45.9%)
Rozszerzona lobektomia/ "extended" lobectomy	10 (15.9%)	2 (9.1%)	12 (14.1%)
Razem/Total	63	22	85 (100%)

Tabela V. Zależność zakresu operacji od odpowiedzi na chemioterapię ocenionej wg kryteriów radiologicznych (TK)

Table V. Dependence of the type of operation upon the response to chemotherapy evaluated according to radiological criteria (CT)

Zakres operacji/ Type of operation	Stopień odpowiedzi/ Response to ChT				Razem/ total
	CR (%)	PR (%)	SD (%)	PD (%)	
Pneumonektomia/ pneumectomy		7 (21.2)	14 (29.8)	2 (50)	23 (27)
Bilobektomia/ bilobectomy		1 (3)	8 (17)	2 (50)	11 (13)
Lobektomia prosta/ lobectomy	1 (100)	21 (63.7)	17 (36.2)		39 (46)
Lobektomia rozszerzona/ „extended” lobectomy		4 (12.1)	8 (17)		12
Razem/total	1	33	47	4	85

0-19% (13). Spośród analizowanych chorych zmarły 2 osoby (2,3%): jedna w stadium IIB i jedna w stadium IIIA. U jednego chorego wykonano pneumonectomię, a u drugiego – bilobektomię. Podobny odsetek przypadków śmiertelnych w okresie pooperacyjnym wykazali Martini i wsp. oraz Sugarbaker i wsp. i wynosił on odpowiednio 4% i 3,2% (22,35). W pracy Rosell i wsp. ogólna śmiertelność wyniosła 7%, a w pracy Roth i wsp. – 6% (33,34). Elias i wsp. obserwowali 8% śmiertelność tylko w grupie otrzymującej przed zabiegiem operacyjnym cytostatyki (16). Również Depierre i wsp. oraz Roberts i wsp. stwierdzili wzrost liczby powikłań, w tym zgonów (odpowiednio 6,7% i 5,8%) w okresie pooperacyjnym u chorych, którzy leczeni byli CTX indukcyjną (9,31).

Zgodność obrazu TK i wyniku histologicznego węzłów chłonnych śródpiersia w oparciu o ostateczny wynik badania materiału operacyjnego wyniosła 45,7% (32/70 chorych). Zgodność zaawansowania klinicznego (cTNM), ocenionego na podstawie TK i badania patomorfologicznego (pTNM), z uwzględnieniem wyników mediastinoskopii Gdeedo i wsp. stwierdzili u 35,1% chorych (18). W 44,6% wstępne kliniczne zaawansowanie było zbyt wysokie, a w 20,3% – zbyt niskie.

Piśmiennictwo:

1. Albain K.S., Pass H.I.: Induction therapy for locally advanced non-small cell lung cancer. W: Lung Cancer. Pass H.I. ed. Lung cancer. Lippincott Williams a.Wilks Philadelphia. 2000,798-820
2. Bernard A., Deschamps C., Allen M.S. i wsp.: Pneumonectomy for malignant disease: factors affecting early morbidity and mortality. J Thorac Cardiovasc Surg 2001;121:1076-82
3. Bueno R., Richards W., Scott J. i wsp.: Nodal stage after induction therapy for stage IIIA lung cancer determines patients survival. Ann Thorac Surg 2000;70:1826-31
4. Cole P.H., Roszkowski A., Firouz-Abadi A. i wsp.: Computerized tomography does not predict N2 disease in patients with lung cancer. Aust N Z J Med 1993;23:688-691
5. Cyjon A., Nili M., Fink G. i wsp.: Advanced non-small cell lung cancer: Induction chemotherapy and chemoradiation before operation". Ann Thorac Surg 2002;74:342-7
6. Dalton M.L., Warner R.L., Feinberg E.: The increased risk of right pneumonectomy in elderly patients. Contemp Surg 1994;8:247
7. De Leyn P., Vansteenkiste J., Cuyper P. i wsp.: Role of cervical mediastinoscopy in staging of non-small cell lung cancer without enlarged mediastinal lymph nodes on CT scan. Eur J Cardiothorac Surg 1997;12:706-712
8. Depierre A., Castang C., Quoix E. i wsp.: Vinorelbine versus vinorelbine plus cisplatin in advanced non-small cell lung cancer: A randomized trial. Ann Oncol 1994;5:37-42
9. Depierre A., Milleron B., Moro-Sibilot D. i wsp.: Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and III

Jednocześnie u 12,5% chorych, u których nie wykazano przerzutów do węzłów chłonnych śródpiersia badaniem mediastinoskopowym, stwierdzono zmiany nowotworowe w tych węzłach w ostatecznym badaniu patomorfologicznym, co oznacza 12,5% fałszywie ujemnych wyników mediastinoskopii. Nie musi to świadczyć o braku dokładności i czułości mediastinoskopii, która ma pewne ograniczenia w ocenie węzłów chłonnych grup 5,6,8 i 9.

Wnioski

1. Stosowanie chemioterapii indukcyjnej spowodowało regresję choroby (CR i PR) w ocenie radiologicznej u 37% chorych.
2. Odpowiedź na leczenie oceniana wg kryteriów radiologicznych nie zawsze odpowiadała rodzajowi odpowiedzi wg kryteriów patomorfologicznych. Downstage stwierdzono u 40% chorych.
3. Chemioterapia powodująca zmniejszenie wielkości guza wg kryteriów radiologicznych pozwoliła na przeprowadzenie mniej rozległej resekcji mięjszu płuca.

- a non-small- cell lung cancer. J Clin Oncol 2002;20: 247-253
10. Deschamps C., Bernard A., Nichols F.C. i wsp.: Empyema and bronchopleural fistula after pneumonectomy: factors affecting incidence. Ann Thorac Surg 2001;72:243-8
11. Detterbeck F.C., Socinski M.A.: Induction therapy and surgery for I-IIA,B non-small cell lung cancer. W: Diagnosis and treatment of lung cancer: Detterbeck F.C i wsp. Philadelphia, W.B.Saunders, 2001;267-282
12. Detterbeck F.C., Jones D.R., Parker L.A.Jr.: Intrathoracic staging W: Diagnosis and treatment of lung cancer. Detterbeck F.C. i wsp., Philadelphia, W.B.Saunders, 2001;73-93
13. Deutsch M., Crawford J., Leopold K. i wsp.: Phase II study of neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy with thoracotomy in the treatment of clinically staged IIIA non-small cell lung cancer. Cancer 1994;74:1243-1252
14. Dillemans B., Deneffe G., Verschakelen J., Decramer M.: Value of computed tomography and mediastinoscopy in preoperative evaluation of mediastinal nodes in non-small cell lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 1994;8:37-42
15. Doddoli Ch., Thomas P., Thirion X. i wsp.: Postoperative complications in relation with induction therapy for lung cancer. Eur J Cardiothorac Surg 2001;20:385-390
16. Elias A.D., Skarin A.T., Leong T. i wsp.: Neoadjuvant therapy for surgically staged IIIA N2 non-small cell lung cancer (NSCLC). Lung Cancer 1997;17:147-61
17. Gdeedo A., Van Schil P., Corthouts B. i wsp.: Prospective evaluation of computed tomography and mediastinoscopy in mediastinal lymph node staging. Eur Respir J 1997; 10: 1547-1551

18. Gdeedo A., Van Schil P., Corthouts B. i wsp.: Comparison of imaging TNM (iTNM) and pathological TNM (pTNM) in staging of bronchogenic carcinoma. *Eur J Cardiothorac Surg* 1997;12:224-227
19. Goldberg M., Unger M.: Lung Cancer. Diagnostic tools. *Chest Surg Clin N Am* 2000;10: 763-779
20. Jemal A., Thomas A., Murray T. i wsp.: Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002;52:23-47
21. Le Chevalier T., Brisgand D., Douillard J.Y. i wsp.: Randomized study of vinorelbine and cisplatin vs vindesine and cisplatin vs vinorelbine alone in advanced non-small-cell lung cancer. Results of European multicenter trial including 612 patients. *J Clin Oncol* 1994;12:360-367
22. Martini N., Kris M.G., Flehinger B.J. i wsp.: Preoperative chemotherapy for stage IIIA N2 lung cancer: the Sloan-Kettering experience with 136 patients. *Ann Thorac Surg* 1993;55:136-74
23. Mc Kenna R.J., Libshitz H.I., Mountain C.E. i wsp.: Roentgenographic evaluation of mediastinal nodes for preoperative assessment in lung cancer. *Chest* 1985;88:206-210
24. Miller A.B., Hogestraeten B., Staquet M. i wsp.: Reporting results of cancer treatment. *Cancer* 1981;47:207
25. Mountain C.F., Dresler C.M.: Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997;111:1718-1723
26. Nagai K., Tsuchiya R., Mori T. i wsp.: A randomized trial comparing induction chemotherapy followed by surgery with surgery alone for patients in stage IIIA N2 non-small cell lung cancer (JCOG 9209). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125: 254-60
27. Okada M., Tsubota N., Yoshimura M i wsp.: Induction therapy for non-small cell lung cancer with involved mediastinal nodes in multiple stations. *Chest* 2000;118:123-128
28. Pisters K.M.W., Ginsberg R.J., Giroux D.J. i wsp.: Induction chemotherapy before surgery for early-stage lung cancer. A novel approach. (Bimodality Lung Oncology Team). *J Thorac Cardiovasc Surg* 2000;119:429-439
29. Pearson F.G., De Larue N.C., Ilves R. i wsp.: Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1982;83:1-11
30. Richardson G.E., Ihde D.C.: Staging of small cell lung cancer. W: Carney D.N. *Lung Cancer*, Arnold, London, 1995,114-127
31. Roberts J.R., Eustin Ch., Devore R. i wsp.: Induction chemotherapy increases perioperative complications in patients undergoing resection for non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg* 2001;72:885-888
32. Romano P.S., Mark D.H.: Patients and hospitals characteristics related to inhospital mortality after lung cancer resections. *Chest* 1992;101:1332-37
33. Rosell R., Gomez-Codina J., Camps C. i wsp.: A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with non-small cell lung cancer. *N Engl J Med* 1994;330:153
34. Roth J.A., Fossella F., Komaki R. i wsp.: A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery alone with resectable stage IIIA non-small cell lung cancer. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:673
35. Sugarbaker D.J., Herndon J., Kohman L.J. i wsp.: Results of Cancer and Leukemia Group B Protocol 8935: a multi-institutional phase II trimodality trial for stage IIIA (N2) non-small lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1995;109:473-85
36. Tonato M. The role of neoadjuvant chemotherapy in NSCLC. *Chest* 1996;109:93-95
37. Woźniak A.J., Crowley J.J., Balcerzak S.P. i wsp.: Randomized trial comparing cisplatin with cisplatin plus vinorelbine in the treatment of advanced non-small cell lung cancer: A Southwest Oncology Group study. *J Clin Oncol* 1998;16: 2459-2465
38. Voltolini L., Luzzi L., Ghiribelli C. i wsp.: Results of induction chemotherapy followed by surgical resection in patient with stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer: the importance of the nodal downstaging after chemotherapy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2001;20:1106-1112
39. Zatoński W., Tyczyński J.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 1996 r. Centrum Onkologii – Instytut im. M.Skłodowskiej-Curie, Warszawa 1999

Praca wpłynęła: 08.05.2006
Adres: III Klinika Chorób Płuc IGIChP,
01-138 Warszawa, ul. Płocka 26