



УДК 616
ББК 55.694.2

Манцырев Евгений Олегович

соискатель

г. Челябинск

Важенин Андрей Владимирович

доктор медицинских наук,

профессор

г. Челябинск

Лукин Андрей Александрович

кандидат медицинских наук

г. Челябинск

Миронченко Марина Николаевна

г. Челябинск

Mantsyrev Evgeny Olegovich

Applicant for a Degree

Chelyabinsk

Vazhenin Andrey Vladimirovich

Doctor of Medicine,

Professor

Chelyabinsk

Lukin Andrey Alexandrovich

Candidate of Medicine

Chelyabinsk

Mironchenko Marina Nikolaevna

Chelyabinsk

Комбинированное лечение больных немелкоклеточным раком легкого III стадии

Combined Treatment of Stage III Non-Small Cell Lung Cancer

В статье представлены данные по ретроспективному исследованию больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) после радикального хирургического и комбинированного лечения с 1995 по 2004 г.г. включительно. В исследование включено 456 пациентов с раком легкого I-III стадии. При сочетании расширенных операций и послеоперационной лучевой терапии произошло увеличение безрецидивной выживаемости на 10 месяцев, увеличение общей выживаемости.

The article presents retrospective study of the patients with NSLC who were operated on the basis of the Chelyabinsk Regional oncologic center since 1995 till 2004. 456 patients with the lung cancer (1-3 stage) were involved in our investigation. Combining expanded operations and post-operation DGT treatment we discovered increasing recurrence-free survival up to 10 months and common survival.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, комбинированное лечение, расширенные операции.

Key words: non-small lung cancer, combined treatment, expanded operations.

Рак легкого – собирательное понятие, объединяющее различные по происхождению, гистологической структуре, клиническому течению и результатам лечения злокачественные эпителиальные опухоли. Отличительные черты рака легкого – многообразие клинических форм, склонность к раннему рецидиву, лимфогенному и гематогенному метастазированию [10].

Ежегодно в мире регистрируется 1,2 млн. новых случаев рака легкого, 921 тыс. смертей от этого заболевания; из них 60 % приходиться на развитые страны [2]. В России заболеваемость новообразованиями легкого за последние 20 лет выросла более чем в 2 раза [9]. Рак легкого диагностируют более чем у 63 тыс. пациентов (43,4 на 100 000). В структуре заболеваемости населения злокачественные новообразованиями он занимает 1 – е место (14%). Доля выявления рака легкого при профилактических осмотрах крайне низка – 16,8%. В структуре смертности от злокачественных новообразований рак легкого занимает одно из первых мест. Так, ежегодно от этой патологии умирают почти 32 тыс. человек от числа выявленных [10]. Средний возраст больных раком легкого составляет 62 года, мужчины болеют значительно чаще, чем женщины (9:1) [9].

Ранжированный ряд 45 стран мира Представлен в отношении смертности от рака легкого в следующем порядке: для мужчин – Венгрия, Польша, Россия, Чехия, Эстония; для женщин Дания, США, Канада, Англия, Венгрия; Россия находится на 27 месте [2].

Лечебная тактика при раке легкого в силу биологических особенностей заболевания и многообразия морфологических типов неоднозначна. Метод лечения сам по себе является одним из решающим прогностических факторов, значение которого тем больше, чем ближе вариант к радикальному [10]. У больных немелкоклеточным раком легкого применяют оперативное лечение, лучевую терапию, химиотерапию, комбинированное лечение (операция и лучевая терапия), химиолучевое лечение.

НМРЛ малочувствителен к существующим консервативным (лекарственному и лучевому) методам лечения; и только 10-20% из вновь заболевших мо-



гут быть оперированы, из них радикальная операция возможна у 70-80% больных [2].

Хирургический метод лечения при ранних стадиях немелкоклеточного рака легкого является радикальным, дающим надежду на выздоровление. Именно поэтому, прежде всего, рассматривается вопрос о его использовании, и при отсутствии общеизвестных противопоказаний к операции, связанных с распространенностью опухоли или сниженными функциональными резервами, предпочтение отдается хирургическому вмешательству [2].

Рак легкого рано и широко метастазирует по регионарным лимфатическим коллекторам. В связи с тем, что именно это наряду с гистологическим строением опухоли во многом определяет вопросы диагностики, лечебной тактики и прогноза заболевания, раскрытие закономерностей лимфогенного метастазирования рака легкого имеет большое практическое значение, особенно для выбора объема оперативного вмешательства.

Таким образом, онкологически адекватными являются операции в объеме пневмонэктомии и лобэктомии с систематической медиастинальной ипсилатеральной лимфаденэктомией (полноценное, выполняемое всегда удаление клетчатки с лимфатическими узлами переднего, заднего, верхнего и нижнего средостения на стороне поражения независимо от локализации опухоли в легком и размеров лимфатических узлов), позволяющей повысить радикальность хирургического вмешательства, а также объективизирующей распространенность опухолевого процесса [2].

Вместе с тем мнения авторов расходятся как в отношении значимости лимфаденэктомии (ЛА): некоторые из них считают эту процедуру лечебной, тогда как другие — всего лишь интересным и информативным методом исследования, позволяющим достоверно судить о поражении лимфатических узлов, так и в отношении выполнения объема системной лимфаденэктомии.

Пятилетняя выживаемость больных после хирургического лечения при I А ст. ($T_1N_0M_0$) немелкоклеточного рака легкого составляет 63-81%, I В стадии ($T_2N_0M_0$) — 44-60%. При II стадии НМРЛ хирургический метод лечения основ-

ной. Пятилетняя выживаемость больных составляет в среднем 50% : при IIA($T_1N_1M_0$) – 32-59% и II B стадиях ($T_2N_1M_0$, $T_3N_0M_0$) – 32-50%. У пациентов с метастазами в лимфатических узлах N1 пятилетняя выживаемость существенно варьирует в зависимости от уровня их поражения. Так при поражении только бронхопульмональных узлов она составляет 53-64% , а указанных и корневых – 32-49%. Объем операции сам по себе не влияет на отдаленные результаты, так как лобэктомию или пневмонэктомию выполняют по общим онкологическим принципам [9].

При изучении неудач хирургического лечения больных рака легкого установлено, что у 40 – 60% из них развивается рецидив опухоли в пределах грудной клетки. Таким образом, радикальность вмешательства весьма условна, при чем не столько в клиническом и техническом, сколько в биологическом отношении из – за наличия субклинических микрометастазов. Таким образом, второй важнейшей задачей повышения эффективности лечения остается разработка методов комбинированного лечения.

Практически следует признать, что доказаны принципиальная возможность и переносимость различных вариантов комбинированного лечения, но объективная оценка их эффективности на достаточно репрезентативном клиническом материале не проведена из – за различий в применяемых методиках. Сопоставить материалы различных клиник крайне трудно, а суммировать невозможно [6].

Лучевая терапия, как и хирургия, является локо-регионарным методом лечения. В настоящее время уточнены её пределы, стало возможным использование более активных схем (ускоренное гиперфракционирование), новых технических методов(3Д радиотерапия и внутриполостная брахитерапия) и современных радиационных программ в комбинации с хирургическим методом и химиотерапией [2].

Послеоперационная лучевая терапия уменьшает частоту местных рецидивов, что показано многими исследованиями, особенно при III стадии болезни. В тоже время не следует забывать, что положительный эффект послеоперацион-



ной лучевой терапии может нивелироваться отрицательным воздействием на нормальные ткани [2]. Целями послеоперационной лучевой терапии являются стерилизация операционного поля от рассеянных в процессе оперативного вмешательства злокачественных клеток и их комплексов. Эррадикация оставшихся злокачественных тканей после неполного удаления опухоли и метастазов [10]. Таким образом, применение послеоперационной лучевой терапии позволяет добиться максимальной радикальности лечения, что улучшает результаты безрецидивной и общей выживаемости больных НМРЛ.

В понятие «комбинированное лечение» включают радикальную операцию, которую сочетают с лучевой терапией. Показанием к проведению комбинированного лечения при немелкоклеточном раке легкого является: метастатическое поражение внутригрудных лимфатических узлов, переход первичной опухоли или метастатических лимфатических узлов на соседние структуры и органы. В настоящее время продолжается изучение и оценка эффективности различных вариантов послеоперационной лучевой терапии[9].

Также, остается дискутабельным вопрос о проведении послеоперационной лучевой терапии больным с местно распространенным немелкоклеточным раком легкого после расширенных радикальных операции с поражением лимфатических узлов корня и средостения.

В настоящее время нет единого мнения в отношении проведения лучевой терапии у больных после радикальной операции, так как противоречивы сведения о необходимом объеме медиастинальной лимфаденэктомии, уровне поражения узлов N1, суммарных очаговых дозах, подведенных к средостению [10].

В Челябинском Областном Клиническом Онкологическом Диспансере проводится ретроспективное исследование больных раком легкого после радикального хирургического и комбинированного лечения с 1995 по 2004 г.г. включительно. В исследование включено 456 пациентов с раком легкого I- III стадии. Больные были разделены на 4 группы с учетом проведенного лечения: в первой группе пациентам проведено только хирургическое лечение без расширенных операций (ХЛ); во второй проводилось только расширенное хирургиче-

ское лечение (Р); в третьей группе больные получали комбинированное лечение, первым этапом выполнялись стандартные операции, вторым – послеоперационная лучевая терапия (КЛ); в четвертую группу включены пациенты с комбинированным лечением, первым этапом лечения выполнялись расширенные операции (РКЛ), вторым также в послеоперационном периоде проводили лучевое лечение. В группах с комбинированным лечением больным вторым этапом лечения проводилась послеоперационная дистанционная гамма терапия на пути лимфооттока до СОД= 40-44 изоГр.

Средний возраст пациентов составил 60 лет. В исследуемых группах преобладали мужчины (84%). Опухоли преимущественно локализовались в правом легком (53%) и в верхних долях (59%). По гистологическому строению преобладал плоскоклеточный рак – 62%, adenокарцинома встречалась в 22% среди всех исследуемых, бронхиолоальвеолярный рак и другие морфологические формы в 9% и 7% соответственно.

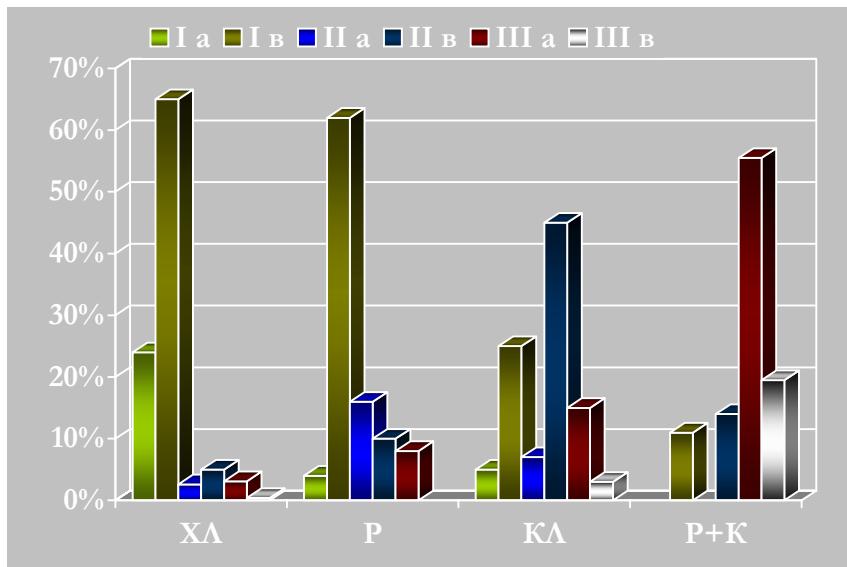


Рис.1

В группе с хирургическим лечением (n = 286) преобладали пациенты Ia и I в стадии - 24% и 65% соответственно, с расширенным хирургическим лечением - I в (62%), в группах с комбинированным лечением (рис.1) было больше боль-



ных с метастазами в лимфатические узлы корня легкого и средостения 70% (КЛ) и 89% (РКЛ). Во всех исследуемых группах чаще выполняли лобэктомии и пневмонэктомии.

На данный момент ведется сбор данных по общей и безрецидивной выживаемости, поэтому провести достоверный анализ во всех группах с учетом стадии заболевания и гистологической структуры опухоли не представляется возможным. Нами оценены результаты безрецидивной выживаемости при 3 стадии в группах с комбинированным лечением и комбинированным лечением с расширенным компонентом.

Результаты обрабатывались методами дескрипционного анализа медицинских данных и выражались в виде среднеарифметической (M) и её стандартной ошибки (m) [4]. Для оценки статистической значимости различий между показателями исследуемых групп применяли критерии непараметрической статистики: Манна-Уитни (U) [1]. Для обработки результатов исследования использован пакет прикладных программ Statistica 6.0 for Windows. С учетом отсутствия полных данных по общей и безрецидивной выживаемости больных использование непараметрических критериев позволило работать с малыми выборками исследуемых групп.

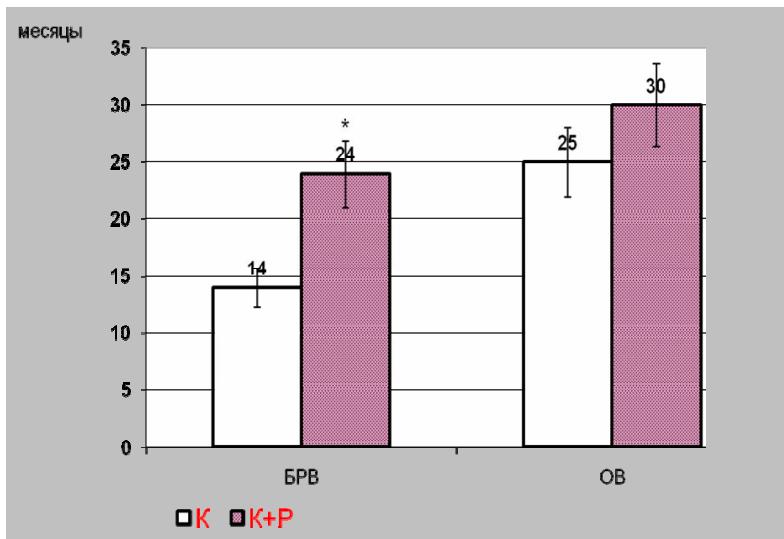


Рис.2.

При комбинированном лечении медиана безрецидивной выживаемости составила 14 мес. при комбинированном лечении с расширенными операциями 24 мес.; медиана общей выживаемости 25 и 30 мес. соответственно (рис.2).

Анализ полученных данных показал, что при сочетании расширенных операций и послеоперационной лучевой терапии произошло увеличение безрецидивной выживаемости на 10 месяцев, о чем говорит отчетливая тенденция, подтвержденная при использовании непараметрического критерия Манна – Уитни (вероятность ошибки 1го рода (Р) составила 0,06). Анализ общей выживаемости также указывает на отчетливое увеличение при сочетании расширенных операций и послеоперационной лучевой терапии (рис.3). К сожалению, ограниченный объем выборки не позволяет сделать однозначных выводов относительно статистической значимости изменений последнего показателя. Однако очевидным является факт наличия тенденции к увеличению качества и продолжительности жизни.

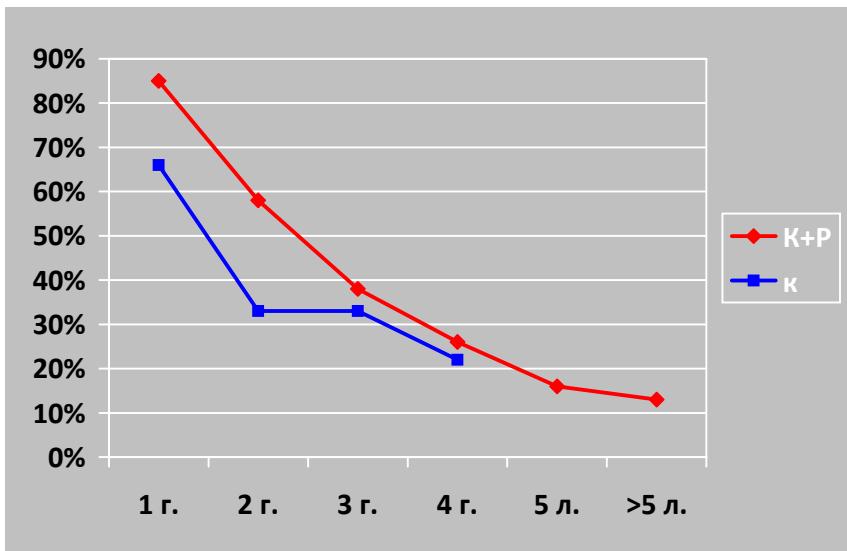


Рис.3.

Таким образом, сочетание расширенных операций и послеоперационной лучевой терапии при лечении пациентов с немелкоклеточным раком легкого III стадии позволяет добиться увеличения безрецидивной и общей выживаемости, по сравнению с комбинированным рис. 3 лечением без применения системной



ипилатеральной лимфаденэктомии. Очевидным является факт наличия тенденции к увеличению качества и продолжительности жизни. Мы имеем все основания предполагать, что при расширении исследования наши предположения подтвердятся. Это позволит нам оценить результаты с учетом гистологической структуры, уровня и степени метастатического поражения лимфатических узлов. В настоящее время продолжается набор и анализ материала и представленные выше результаты являются предварительными. По завершению исследования будут опубликованы окончательные результаты.

Библиографический список

- Генкин, А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях [Текст] / А.А.Генкин, Е.В.Гублер. – Ленинград: Медицина, 1973. – С. 141.
- Давыдов, М.И., Энциклопедия клинической онкологии: руководство для практикующих врачей [Текст] / М.И. Давыдов, Г.Л Вышковский.– М.: РЛС-2005, 2004 – С. 1536.
- Касчиато, Д. Онкология. Серия «Зарубежные практические руководства по медицине» №12. [Текст]: [пер. с англ.] / Д. Касчитто– М.: Практика, 2008. – С. 1039.
- Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA [Текст]/ О.С. Реброва – М.: МедиаСфера, 2006. – С. 312 .
- Ставицкий, Р.В. Периферический рак легкого: количественная оценка эффективности радикального химио-лучевого лечения [Текст]/ Р.В. Ставицкий, Г.А.Паньшин – Москва.: ИПФ Гарт, 2008. – С. 217.
- Трахтенберг, А.Х. Клиническая онкопульмонология [Текст]/ А.Х. Трахтенберг, В.И Чиссов – М.: ГЭОТАР МЕДИЦИНА, 2000. – С. 600.
- Тюляндин, С.А. Практическая онкология: избранные лекции [Текст]/ С.А. Тюляндин, В.М Моисеенко Санкт – Петербург: цент ТОММ, 2004. – С. 784.
- Харченко, В.П. Хирургическое и комбинированное лечение больных раком легкого. [Текст]/ В.П.Харченко, В.Д. Чхиквадзе. Вопросы онкологии. – 2009. - том 55 №4. – С. 455-458.
- Чиссов, В.И. Онкология: национальное руководство [Текст]/ В.И. Чиссов, М.И. Давыдов – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. – С.1072 .
- Чиссов, В.И. Клинические рекомендации. Онкология. [Текст]/ В.И. Чиссов, С.Л. Дарьялова – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2006. – С.720.
- Чиссов, В.И. Состояние онкологической помощи населению России в 2007 году [Текст]/ В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петров – М.: ФГУ МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий, 2008. – С.184.
- Izbicki, J. R. Radical Systematic Mediastinal Lymphadenectomy in Non-Small Cell Lung Cancer: a Randomized Controlled Trial [Text]/ J. R. Izbicki, O. Thetter, M. Habekost et al. – Brit. J. Surg. — 1994. — Vol. 81. — P. 229—235.
- Keller, S. M. Mediastinal Lymph Node Dissection Improves Survival in Patients with Stages II and IIIa Non-Small Cell Lung Cancer [Text] / S. M. Keller, S. Adak, H. Wagner et al. – Ann. Thorac. Surg. — 2000. — Vol. 70. —P. 358—366.
- Wu, Y. A Randomised Trial of Systematic Nodal Dissection in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer [Text] / Y. Wu, Z. Huang, S. Wang et al. – Lung Cancer. — 2002. — Vol. 36. — P. 1—6.

Bibliography

1. Chissov, V.I. Oncology: National Guide [Text]/ V.I. Chissov, M.I. Davydov. – M.: GEOTAR Media, 2008. – P. 1072.
2. Chissov, V.I. Clinical Recommendations. Oncology [Text] / V.I. Chissov, S.L. Daryalova. – M.: GEOTAR Media, 2006. - P. 720.
3. Chissov, V.I. State of Oncological Service of Russia in 2007[Text] / V.I. Chissov, G.V. Starinsky, G.V. Petrov. – FSU of Rosmedtechnology after Gertsen, 2008. - P. 184.
4. Davydov, M.I. Encyclopedia of Clinical Oncology: For Practicing Oncologists. [Text] / M.I. Davydov, G.L. Vyshcovsky. – M.: RMD-2005, 2004 2005 – P. 1536.
5. Genkin, A.A. Using Non-Parametric Criteries of Statistics in Medical-and-Biological Research [Text] / E.V. Gubler, A.A. Genkin – Leningrad: Medicne. 1973. – P. 141.
6. Izbicki, J. R. Radical Systematic Mediastinal Lymphadenectomy in Non-Small Cell Lung Cancer: a Randomized Controlled Trial [Text]/ J. R. Izbicki, O. Thetter, M. Habekost et al. – Brit. J. Surg. — 1994. — Vol. 81. — P. 229—235.
7. Kaschiato, D. Oncology [Text] / D. Kaschiato. – Moscow: Practice, 2008. – P. - 1039.
8. Keller, S. M. Mediastinal Lymph Node Dissection Improves Survival in Patients with Stages II and IIIa Non-Small Cell Lung Cancer [Text] / S. M. Keller, S. Adak, H. Wagner et al. – Ann. Thorac. Surg. — 2000. — Vol. 70. —P. 358—366.
9. Kharchenko, V.P. Surgical and Combined Surgical Treatment of Lung Cancer [Text] / V.P. Kharchenko, V.D. Chkhickvadze // Questions of Oncology Journal. - 2009. - V. 55, №4. – P. 455-458.
10. Rebrova, O.Yu. Statistic Analysis of Medical Data. STATISTICA Application Program Package Usage [Text]/ O.Yu. Rebrova. – M.: MEDIASphera, 2006. – P. 312.
11. Stavitsky, R.V. Lung Cancer: Checking the Efficiency of Radical Chemo- and Radiation Therapy Treatment [Text] / R.V. Stavitsky, G.A. Panshin. - Moscow.: IP Gart, 2008. - P. 217.
12. Trakhtenberg, A.Kh. Clinical Oncopulmonology [Text]/ A.H Trakhtenberg, V.I. Chissov. – M.: GEOTAR Medicine, 2000. – P. 600.
13. Tyulyandin, S.A. Practical Oncology: Selected Lectures [Text]/ S.A. Tulyandin, V.M. Moiseenko. - Saint Petersburg: TOOM, 2004. - P. 784.
14. Wu, Y. A Randomised Trial of Systematic Nodal Dissection in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer [Text] / Y. Wu, Z. Huang, S. Wang et al. – Lung Cancer. — 2002. — Vol. 36. — P. 1—6.