

в качестве самостоятельного метода. При хондросаркомах высокой степени злокачественности (мезенхимальная, дедифференцированная и хондросаркома III степени анаплазии) проведение адекватного оперативного вмешательства в сочетании с адъювантной и неадъювантной химиотерапией улучшает прогноз (общая 5-летняя выживаемость составила 47,4%) в сравнении с группой больных, получавших только хирургическое лечение (общая 5-летняя выживаемость составила 25,4%).

Таким образом, в последнее время по мере накопления опыта и новых данных о биологических особенностях хондросаркомы и благодаря внедрению в практику эндопротезирования стало возможным выполнение радикальных резекций или полное удаление кости с полноценным анатомическим замещением дефекта и восстановлением функции конечности. Применение современных схем химиотерапии при лечении высокозлокачественных форм хондросаркомы кости позволяет значительно улучшить показатели выживаемости этого сложного контингента больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алиев М. Д., Трапезников Н. Н., Харатишвили Т. К. // Материалы V Всероссийского съезда онкологов. — Казань, 2000. — С. 404—407.
2. Зацепин С. Т., Махсон А. Н. // Удаление целой плечевой кости с эндопротезированием дефекта у онкологических больных: Метод. рекомендации. — М., 1980.
3. Соловьев Ю. Н. // Арх. патол. — 1998. — № 4. — С. 57—60.
4. Трапезников Н. Н. Лечение первичных опухолей костей. — М., 1968.
5. Трапезников Н. Н., Экхард Ш. Онкология. — М., 1981.
6. Трапезников Н. Н., Алиев М. Д., Синоков П. А. и др. // Вестн. РОНЦ РАМН. — 1998. — № 1. — С. 7—13.
7. Харатишвили Т. К., Соловьев Ю. Н., Алиев М. Д. и др. // II съезд онкологов стран СНГ: Тезисы. — Киев, 2000. — С. 213.
8. Харатишвили Т. К. Хондросаркома кости (клиника, диагностика, лечение, прогноз): Автореф. ... дис. д-ра мед. наук. — М., 2000.
9. Aliev M. // 10th International Symposium on Limb Salvage 11-14 April 1999. — Cairns, 1999. — P. 66.

Metastases were found in 13 (59.1%) patients, most of them occurring within the first year after treatment (84.6%). Time to clinical metastasis detection ranged from 1.5 to 26 months, mean 7.7 ± 2.9 months.

The 5-year survival in this patient category was 47.4%.

In conclusion, our findings suggest that surgery is the principal treatment modality in chondrosarcoma of bone. Radical surgery alone is indicated for low-grade tumors (anaplasia grade I, II and clear-cell chondrosarcoma). In high-grade chondrosarcoma (mesenchymal, dedifferentiated and chondrosarcoma of anaplasia grade III) adequate surgery in combination with adjuvant and neoadjuvant chemotherapy improves prognosis (overall 5-year survival 47.4%) as compared to surgery alone (5-year survival 25.4%).

Over the last years, radical resection or complete removal of the affected bone with full anatomic replacement of the defect and restoration of limb functioning became possible in cases with chondrosarcoma of bone as new experience and new data about biological features of chondrosarcoma were gained as well as due to implementation of endoprosthesis. Administration of up-to-date chemotherapy schedules in the treatment for high-grade chondrosarcoma improves considerably the survival.

10. Bjornsson J., McLeod R., Unni K. et al. // Cancer. — 1998. — Vol. 83, N 10. — P. 2105—2119.
11. Carrie C., Barbet N., Breteau N. et al. // Lyon chir. — 1993. — Vol. 89, N 2. — P. 149.
12. Enneking W., Spanier S., Goodman M. et al. // Clin. Orthop. — 1980. — Vol. 153. — P. 106—120.
13. Enneking W. // Skelet. Radiol. — 1985. — Vol. 15. — P. 183—194.
14. Healey J. // SSO. — Louisiana, 2000. — P. 29.
15. Huvos A. Bone tumors Diagnosis. Treatment and Prognosis. — Saunders, 1995.
16. Lichtenstein L. Bone tumors. — Saint Louis, 1977. — P. 186—219.
17. Makhson A. // SICOT. — 1997. — P. 41—45.
18. Ozaki T. // Acta Orthop. Scand. — 1996. — Vol. 67, N 4. — P. 333—338.

Поступила 23.02.2001 / Submitted 23.02.2001

© Коллектив авторов, 2001

УДК 616.24-006.6-089-037

М. И. Давыдов, Б. Е. Полоцкий, С. М. Волков, К. К. Лактионов,
Л. А. Никуличев, С. С. Герасимов, Ю. В. Буйденко,
Е. А. Смирнова, А. Ю. Барышников, И. Б. Зборовская

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ХИРУРГИЧЕСКОМУ ЛЕЧЕНИЮ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО И ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ

НИИ клинической онкологии, НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей, НИИ канцерогенеза

Совершенствование хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) определяется прежде всего обоснованием и повсеместным внедрением в клиническую практику систематических (обязательная медиастинальная лимфодиссекция) так называемых расширенных и комбинированных операций.

M.I. Davydov, B.E. Polotsky, S.M. Volkov, K.K. Laktionov,
L.A. Nikulichev, S.S. Gerasimov, Yu.V. Buidenok, E.A. Smirnova,
A.Yu. Baryshnikov, I.B. Zborovskaya

PRESENT APPROACHES IN SURGERY FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER AND POSSIBILITIES OF PROGNOSIS

Institute of Clinical Oncology, Institute of Experimental Diagnosis and Therapy of Tumors, Institute of Carcinogenesis

The advance in surgical treatment for non-small cell lung cancer (NSCLC) is first of all due to implementation in the clinical practice of systematic (with mandatory mediastinal lymph node dissection) wide and combined operations. These procedures enlarge the method capacity, allow adequate staging,

Это реально раздвигает границы метода, позволяет проводить адекватное стадирование, повышает радикализм лечения и создает предпосылки для увеличения выживаемости [1–4]. Эти положения подтверждаются опытом РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, однако несколько отличаются от взглядов других, прежде всего российских, медицинских учреждений (но принципиально не противоречат им), где перспективы хирургического лечения рака легкого преимущественно связываются с проведением комбинированного лечения [5–7].

Наибольшие расхождения взглядов на хирургическое лечение касаются выполнения систематической превентивной медиастиальной лимфодиссекции, выполняемой при отсутствии видимых изменений в лимфоузлах средостения. В меньшей степени эти разногласия сохраняются при выявлении увеличенных медиастиальных лимфоузлов.

Современные лабораторные методы исследования опухоли позволяют выявить биологические особенности рака легкого, демонстрируют гетерогенность этой группы новообразований и статистически значимые клинико-биологические закономерности, определяющие прогноз течения заболевания.

Надеемся, что анализ представляемых нами положений будет способствовать утверждению принципов, повышающих эффективность современного хирургического лечения больных НМРЛ.

Материалы и методы. Проанализированы данные 2218 больных НМРЛ, оперированных в торакоабдоминальном отделении РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН в 1970–1999 гг.

Изучено распределение больных по полу, возрасту, клинико-анатомической форме, гистологическому строению, характеру и объему операции.

Среди оперированных отмечено значительное преобладание мужчин (90%). Частота пациентов молодого (до 45 лет), среднего (45–59 лет) и пожилого возраста (60 лет и старше) соответствовала 6,3, 59,4, 34,3% (140, 1317 и 761 больной). Центральный рак выявлен в 52,6%, периферический — в 47,4% наблюдений. Однако у женщин значительно превалировала периферическая клинико-анатомическая форма — 84,1%.

В соответствии с естественным распределением рака легкого преобладала плоскоклеточная его форма (72,3%), у 1/4 больных отмечена аденокарцинома (25,8%), в единичных наблюдениях — крупноклеточный рак. Подтверждается известная закономерность — среди больных центральным раком в значительной мере преобладает плоскоклеточный вариант опухоли (89,4%). Периферический рак почти одинаково часто представлен плоскоклеточным и аденогенным вариантами.

Известно, что большая часть заболевших раком легкого подвергается специфическому консервативному и симптоматическому лечению. Только 10–15% пациентов оперируются. Поэтому совершенно закономерно распределение оперированных больных по распространенности опухоли — почти у половины из них (51,8%) диагностирована I–II стадия, у 48,2% — III стадия. У 38 больных с IV стадией выявлялись метастазы в том же легком или они диагностировались в раннем послеоперационном периоде. По мере расширения диагностических возможностей последняя группа уменьшается.

Очевидно, что за 30-летний период менялись наши представления о хирургических подходах к объему операций. И если 70-е и начало 80-х годов характеризовались выполнением большинству больных пневмонэктомии, то позднее свое законное место заняли резекции легкого — лоб- и билобэктомии. Мы прошли период увлечения и экономными операциями — атипичными резекциями доли и типичными сегментэктомиями. Понятно, что показания к ним были ограничены относительно небольшими периферическими образованиями (в основном T1N0) и определялись прежде всего функциональным состоянием больного. Остается стабильным число эксплоративных операций 8–10% ежегодно. Это связано с неполной диагностической предоперационной информацией или пределами диагностических методов.

Мы оценили результаты 2113 операций. Из них выполнено 1730 (81,9%) радикальных, 172 (8,1%) паллиативных и 211 (10,0%) эксплоративных операций. Резектабельность составила 90%.

Среди 1730 радикальных операций было произведено 807 (46,6%) пневмонэктомий, 864 (49,9%) лобэктомий и 59 (3,4%) сегментарных и атипичных экономных резекций легкого. В целом 32,4% (561) операций были расширенными. Особо следует отметить, что в 1990–1999 гг. из 456 радикальных вмешательств в 389 (94,8%) случаях они сопровождалась полным удалением

increase radicalism of treatment and provide for better survival [1–4]. The above-mentioned statements are confirmed by the experience gained at the N.N.Blokhin CRC, RAMS, but differ from (though are not contradictory in principle to) opinions of other, first of all Russian medical institutions that relate prospects of surgical treatment for lung cancer mainly to multimodality treatment [5–7].

The main difference in the opinions about the surgical treatment concerns systematic preventive mediastinal lymph node dissection as performed without visible changes in mediastinal lymph nodes.

Up-to-date laboratory investigations of tumors can discover biological peculiarities of lung carcinoma, demonstrate heterogeneity of this group of tumors and statistically significant clinical and biological regularities determining the disease course.

We hope that analysis of our findings will promote our principles of improvement of surgical treatment efficacy in NSCLC.

Materials and Methods. This paper analyzes 2218 cases with NSCLC undergoing surgery at Thoracoabdominal Department, N.N.Blokhin CRC, RAMS, during 1970–1999.

The cases were analyzed with respect to gender, age, disease clinical and anatomical type and histology, type and extent of surgical intervention.

Males were predominant (90%). Patients of young (under 45 years), mid (45–59 years) and advanced (60 years and older) age were 6.3%, 59.4%, 34.3% (140, 1317 and 761 cases). Central cancer was found in 52.6%, peripheral in 47.4%. However, most females (84.1%) had peripheral cancer.

Squamous-cell carcinoma was found in 72.3%, adenocarcinoma in 25.8% and few cases had large-cell carcinoma. Our cases were in compliance with the reported regularity of most central cancers being squamous-cell carcinomas (89.4%). Peripheral cancer was equally represented by squamous-cell carcinoma and adenocarcinoma.

As known, most patients with lung cancer receive specific conservative and symptomatic treatment and only 10–15% undergo surgery. The distribution of our patients undergoing surgery with respect to disease advance was therefore quite regular: almost half of them (51.8%) had stage I–II, 48.2% had stage III. 38 patients with stage IV had metastases in the same lung as discovered at presentation or early postoperatively. The last category reduces with improvement of diagnostic methods.

Our view of surgical approaches to extent of operation were naturally changing over the three decades. Cf., pneumonectomy was performed in majority of lung cancer cases in the seventies and early eighties, while lobectomy and bilobectomy became favored later. We passed a period when narrow operations, atypical resection of a lobe or typical segmentectomy, were popular. It is quite reasonable that indications of such surgery were limited to rather small peripheral tumors (mainly T1N0) and determined first of all by patient functional status. The proportion of exploratory surgery remains stable (8–10% yearly). This circumstance is related to incomplete preoperative information or limitations of diagnostic methods.

We assessed results of 2113 operations including 1730 (81.9%) radical, 172 (8.1%) palliative and 211 (10.0%) exploratory procedures. Resectability was 90%.

The 1730 radical operations included 807 (46.6%) pneumonectomies, 864 (49.9%) lobectomies and 59 (3.4%) segmental and atypical narrow resections of lungs. 32.4% (561) of the operations were wide. It should be noted that 389 (94.8%) of 456 radical operations performed during 1990–1999 involved complete removal of cellular tissue and lymph nodes of the mediastinum and 123 (27.0%) patients underwent wide combined procedures with resection of pericardium (47), tracheal bifurcation (55, including 42 circular and 13 wedge resections), left atrium (10), upper vena cava (3), diaphragm (8) and chest wall (7).

Note, that the widening of surgery with systematic mediastinal lymph node dissection which is presently performed in practically every case irrespective of intraoperative assessment of lymph node status is a reflection of our views on surgical treatment for NSCLC. It is of especial importance because there are no other (conservative) modalities compatible with surgical radicalism so far.

The lymph node dissection involves removal (together with the affected lung) of cellular tissue and lymph nodes both of root of the lung and mediastinum (with mandatory ligation and intersection of unpaired vein arc, that are mobilized en block with the lung (from para- and pretracheal, parae-sophageal, tracheal bifurcation regions, aortocaval space, front mediastinum

клетчатки и лимфоузлов средостения, а 123 (27%) пациентам выполнены расширенно-комбинированные операции, в том числе у 47 с резекцией перикарда, у 55 бифуркации трахеи (у 42 циркулярная и у 13 клиновидная резекция), у 10 — левого предсердия, у 3 — верхней полой вены, у 8 — диафрагмы и у 7 — грудной стенки.

Следует отметить, что расширение объема вмешательства на регионарных лимфоколлекторах в виде систематической медиастинальной лимфодиссекции, выполняемой в настоящее время практически всем больным независимо от интраоперационной оценки лимфоузлов, является отражением метаморфозы наших взглядов на хирургическое лечение НМРЛ. Особенно это важно в связи с тем, что до сих пор отсутствуют другие (консервативные) методы, сопоставимые с хирургическим радикализмом.

Методика применяющейся лимфодиссекции заключается в удалении вместе с пораженным легким клетчатки с лимфоузлами не только корня легкого, но и средостения (с обязательной перевязкой и пересечением дуги непарной вены), которая мобилизуется вместе с легким *en bloc* (из пара- и претрахеальной, паразофагеальной области, зоны бифуркации трахеи, аортокавального пространства, переднего средостения ниже и частично выше левой плечеголовной вены). Основным техническим приемом этой манипуляции является мобилизация клетчатки с лимфоузлами только острым путем (ножницами) с обязательным полным оголением крупных сосудов, нервных стволов и органов средостения. Это позволяет выполнять операцию максимально анатомично и абластично.

Наша позиция, направленная на расширение хирургического метода, сегодня основывается на следующем:

- во-первых, на снижении послеоперационной летальности, что позволяет применять агрессивную хирургию даже у больных пожилого возраста. В последние десятилетия общая послеоперационная летальность снизилась до 2,7%, составляя после пневмонэктомии 3,8% и резекции легкого 1,2%;

- во-вторых, на знании закономерностей лимфодинамики и лимфогенного регионарного метастазирования в зависимости от локализации опухоли в легком, представлении о ее изменении, нарушении последовательности (этапности) метастазирования и формировании так называемых прыгающих метастазов в 35% наблюдений;

- в-третьих, на высоком регионарном метастатическом потенциале рака легкого и значительной ошибочности как предоперационной рентгенологической, так и интраоперационной мануальной и визуальной оценки метастатического поражения внутригрудных лимфоузлов;

- в-четвертых, современные иммуногистохимические исследования (исследовано 120 больных) позволили у 14% выявить микрометастазы в регионарных лимфоузлах, не определяемые на светооптическом уровне;

- в-пятых, выполнение полноценной систематической медиастинальной лимфодиссекции позволяет максимально объективизировать внутригрудную распространенность опухоли и реально повышает радикализм хирургического лечения.

Исходя из сказанного, мы считаем, что операции такого рода сегодня следует считать стандартными, унифицируя не только объем удаляемых тканей, но и, что является очень важным, качество выполняемой лимфодиссекции. Кроме того, по нашему мнению, только такой объем хирургического вмешательства должен являться обязательным в любом комбинированном лечении и служить основой корректного сравнения его результатов.

Результаты. Изучение непосредственных и отдаленных результатов радикального хирургического лечения НМРЛ показало, что послеоперационная летальность складывается сегодня в основном (в 73,4%) из осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы, пневмонии оставшегося легкого, тромбоэмболии легочной артерии и других нехирургических осложнений.

Среди хирургических осложнений (26,6%) основными, наиболее грозными, остаются кровотечения (8,2%) и недостаточность бронхиального шва (2,1%). Во многом их развитие связано прежде всего с дефектами оперативной техники и, следовательно, частота может быть снижена за счет повышения индивидуального хирургического мастерства. Мы не являемся ортодоксальными сторонниками какого-то одного метода ушивания культи резецированного бронха и считаем, что применение любого варианта ручного или механического шва должно прежде всего определяться требованиями радикализма. Вместе с тем для большей надежности шва считаем обязательным его плевризацию.

below and partially above the innominate vein). Acute (with scissors) mobilization of the cellular tissue and lymph nodes and mandatory full exposure of large vessels, nerve trunks and mediastinal organs is the principal technique in this operation.

Our standpoint aimed to widen surgery extent is based on the following principles:

- reduction in postoperative lethality allows aggressive surgery to be performed even in cases at advanced age. Over the last decade general postoperative lethality reduced to 2.7% to reach 3.8% after pneumonectomy and 1.2% after lung resection;

- knowledge of regularities of lymphodynamics and lymphogenous regional metastasizing with respect to location of the tumor in lungs, changes in succession (stages) of metastasizing and formation of jumping metastases in 35% of the cases in question;

- high regional metastasis potential of lung cancer and a considerable percentage of errors in preoperative radiological and intraoperative manual and visual assessment of metastatic involvement of intrathoracic lymph nodes;

- immunohistochemical investigation (more than 120 cases examined) discovered micrometastases into regional lymph nodes undetectable by light microscopy in 14% of the cases;

- systematic mediastinal lymph node dissection allows maximal objective assessment of intrathoracic disease advance and increases radicalism of surgery.

We consider such procedures to be standard surgery today that provides both unification of tissues removed and high quality of lymph node dissection. In our opinion this operation extent is mandatory in any multimodality treatment and should be a basis for correct comparison of treatment results.

Results. Analysis of immediate and follow-up results of radical surgery for NSCLC demonstrated that postoperative lethality was mainly (73.4%) due to cardiovascular complications, pneumonia of the remaining lung, thrombembolia of pulmonary artery and other non-surgical morbidity.

Bleeding (8.2%) and bronchial suture incompetence (2.1%) are most serious surgical complications which are 26.6% of all postoperative morbidity. These complications mainly occur due to operative technical defects and may be reduced by improvement of surgeons' individual skills. We are not orthodox advocates of any methods to suture resected bronchus stump and believe that choice of manual or instrumental suture type should be determined from the standpoint of radicalism. However, we think pleurization of the suture to be essential for its reliability.

Disease advance is the main integral factor that determines treatment outcome. Among its components of the greatest importance is metastasis to regional lymph nodes. Overall 5-year survival in cases free from regional lymph node metastases (N0) was 53% to reduce gradually with increase in metastasis status to 37% for N1, 19.3% for N2; median 69.8, 27.3 and 17.2 months respectively.

The same regularity is observed for squamous-cell carcinoma and adenocarcinoma. Intrathoracic lymph node metastases have different prognostic value in squamous-cell carcinoma and adenocarcinoma and depend upon whether root of the lung or mediastinum are involved.

Lymph node metastasis N1 reduces the 5-year survival in adenocarcinoma of the lung to 15.3% as compared to 44.8% for squamous-cell carcinoma. In cases with lymph node metastasis of N2 level tumor histology becomes of no prognostic significance.

Most patients die within first 3 years, the 5-year survival being 20.3% for squamous-cell carcinoma and 12.7% for adenocarcinoma ($p < 0.05$).

Central adenocarcinoma has a much more aggressive course as compared to squamous-cell cancer. The 5-year survival even in cases free from regional lymph node metastases is 28.6% vs 57.0%, the respective rates for N1 stage are 14.5% and 42.9%.

Очевидно, что основным интегральным фактором, определяющим исход заболевания, является распространенность опухоли, и в ее рамках наиболее значимым фактором является метастазирование в регионарные лимфоузлы. Так, при отсутствии метастазов в лимфоузлы (N0) общая 5-летняя выживаемость составила 53%. По мере увеличения уровня метастазирования этот показатель прогрессивно снижается, составляя 37% при N1 и 19,3% при N2. Медиана составила 69,8, 27,3, 17,2 мес.

Аналогичная закономерность сохраняется как при плоскоклеточном, так и при аденогенном раке. Метастазы во внутригрудные лимфоузлы как фактор группового прогноза при плоскоклеточном и аденогенном раке следует различать по уровню их поражения — корень легкого или средостение.

Сравнительный анализ показал, что при метастазировании в лимфоузлы уровня N1 5-летняя выживаемость при аденокарциноме снижается более значительно (до 15,3%), чем при плоскоклеточном раке (44,8%). При метастазировании в лимфоузлы средостения (N2) прогностическое значение гистологической формы опухоли теряется.

Большая часть больных погибает в первые 3 года, а 5-летняя выживаемость составляет 20,3% при плоскоклеточном и 12,7% при аденогенном раке ($p < 0,05$).

Среди особенностей центрального рака следует отметить значительно более злокачественное течение аденокарциномы по сравнению с плоскоклеточным раком. Так, даже при отсутствии регионарных метастазов 5-летняя выживаемость составила 28,6 и 57,0%, а при поражении лимфоузлов корня легкого (N1) 14,5 и 42,9% соответственно.

Расширенные операции по сравнению с так называемыми типичными позволяют добиться удовлетворительного результата, особенно при отсутствии метастазов во внутригрудные лимфоузлы (при T1—3N0M0), когда они выполняются превентивно. 5-летняя выживаемость в этих наблюдениях в целом составила 52,0%, а медиана — 115 мес. Такой объем хирургического вмешательства, выполненный при метастазировании в средостение, позволяет все же некоторой части больных прожить 5 лет и создает базу для послеоперационного лучевого и лекарственного противоопухолевого лечения. Очевидно, что даже эти результаты значительно лучше получаемых при консервативном лечении больных с аналогичной стадией заболевания.

Результаты расширенно-комбинированных операций малоудовлетворительны и во многом зависят от сопутствующего метастазирования в регионарные лимфоузлы.

СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ПРОГНОЗИРОВАНИЯ РЕЗУЛЬТАТОВ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ НМРЛ

Будучи интегральным и основным клиническим прогностическим фактором, внутригрудная распространенность опухоли позволяет провести групповое прогнозирование, ориентируясь на статистику отдаленных результатов. В то же время этот фактор (распространенность) вуалирует многие важнейшие признаки индивидуальной и во многом основополагающей биологической особенности опухоли.

Одним из современных путей совершенствования прогнозирования течения НМРЛ и, следовательно, оптимизации послеоперационного наблюдения и лечения больных является изучение ряда индивидуальных ультраструктурных, молекулярно-биологических

Wide surgery provides better results than typical procedures especially in patients free from intrathoracic lymph node involvement (T1-3N0M0) if performed preventively. The 5-year survival in such cases was 52.0%, median 115 months. The wide surgery in cases with mediastinal metastases allows some patients to survive 5 years and makes basis for postoperative radiation and drug therapy. It is evident that even these results are much better than after conservative modalities in the same patient category.

Results of wide combined surgery are far from satisfactory and depend to a great degree upon concomitant metastasizing into regional lymph nodes.

PROGNOSIS OF SURGICAL TREATMENT RESULTS IN NSCLC

As an integral and principal clinical factor of prognosis, disease advance may be used to predict treatment outcomes by follow-up statistics. However, this factor (advance) fails to reflect important individual and in many respects principal biological peculiarities of the tumor.

A modern approach to improvement prognosis of NSCLC and optimization of postoperative follow-up and treatment involves study of some individual ultrastructural, molecular biological and immunological characteristics of tumors that determine the tumor growth, differentiation and metastasizing potential. Of the most importance in the individual prognosis is a complex approach that reflects to a considerable degree the tumor-body relationship.

NSCL Ultrastructure

There is a vast literature on morphological tests of lung cancer prognosis. Nevertheless many aspects are still unclear due to limitations of light microscopy. Electron microscopy may provide answers to some questions as it can distinguish differentiation types and assess degree of development of some ultrastructural processes.

Electron microscopy was carried out with respect to tumor cell ultrastructural classification as developed previously[5].

Squamous-Cell Lung Carcinoma

The study was performed in 163 cases undergoing radical surgery for squamous-cell lung cancer.

The cases were stratified into 2 groups depending upon life span as follows: group 1 was composed of patients surviving 5 years free from evidence of disease and group 2 consisted of patients who failed to survive 5 years. The analyzed cases were 17 poorly differentiated, 84 moderately differentiated and 65 well differentiated carcinomas (by light microscopy).

Electron microscopy discovered two types of cells in squamous-cell tumors not related to histological differentiation, i.e. differentiated (with ultrastructural cytospecific signs) and non-differentiated (without such signs). The first type had common organoids as well as tonofibrils, keratohyalin and keratosomes in cytoplasm. These cells as a rule had intercellular bridges and desmosomes. The second type had intercellular bridges, desmosomes or fibrils at a much lower frequency. There also were dark cells (DC) with cytoplasm demonstrating increased electron density irrespective of the number of organoids they possessed.

Analysis of surgical treatment results demonstrated that 72 (44.2%) patients survived and another 91 (55.8%) failed to

и иммунологических характеристик опухолей, влияющих на ее рост, дифференцировку и способность к метастазированию. Первостепенное значение в индивидуальном прогнозировании приобретает комплексный подход наиболее полно отображающий систему взаимоотношений опухоли с организмом.

Ультраструктура НМРЛ

Поискам морфологических критериев, определяющих прогноз рака легкого, посвящено множество работ, однако многое остается неясным, поскольку ряд вопросов невозможно решить на основании светооптической микроскопии. Определенные ответы на них могут быть получены при электронно-микроскопических исследованиях, позволяющих определить не только тип дифференцировки, но и степень развития тех или иных ультраструктурных признаков.

Электронно-микроскопический анализ проводился на основании разработанной ранее ультраструктурной классификации опухолевых клеток [5].

Плоскоклеточный рак легкого

Проведен анализ 163 клинических наблюдений радикально оперированных больных по поводу плоскоклеточного рака легкого.

В зависимости от продолжительности жизни они были распределены на 2 группы: 1-я — пережившие 5 лет без рецидивов и метастазов, 2-я — умершие в более ранние сроки от прогрессирования заболевания. Среди исследованных опухолей было 17 низко-, 84 умеренно- и 65 высокодифференцированных новообразований (на светооптическом уровне).

Электронно-микроскопическое исследование позволило установить, что в плоскоклеточном раке независимо от степени гистологической дифференцировки встречаются 2 группы клеток: дифференцированные (с ультраструктурными цитоспецифичными признаками) и недифференцированные (без этих признаков). При этом первые характеризуются присутствием в цитоплазме обычных органоидов, а также тонофибрилл, кератогалина и кератосом. Эти клетки, как правило, имеют выраженные межклеточные мостики и десмосомы. Вторые значительно реже образуют межклеточные мостики, десмосомы и тонофибриллы. Встречаются также темные клетки (ТК), цитоплазма которых независимо от количества содержащихся в них органоидов обладает повышенной электронной плотностью.

Анализ результатов хирургического лечения показал, что в целом пережили 5 лет 72 (44,2%) больных, а умерли до этого срока 91 (55,8%). Отмечено, что благоприятное течение заболевания (1-я группа) связано в основном с отсутствием ТК (они выявлены всего у 5 (7%) больных), большим количеством дифференцированных клеток и десмосом. Среди больных, умерших в сроки до 5 лет (2-я группа), наблюдалась противоположная картина — ТК отмечены в целом у большинства 78 (86%) больных, а много дифференцированных клеток и десмосом — менее чем у половины — у 38 (41%). Таким образом, наибольшее и независимое прогностическое значение при сравнимой распространенности опухоли среди ультраструктурных признаков плоскоклеточного рака имеет количество ТК дифференцированных клеток и десмосом.

Аденокарцинома легкого

Ретроспективно изучены клинические наблюдения 70 оперированных пациентов аденокарциномой легкого. При электронно-микроскопическом исследовании было выявлено,

survive 5 years. Better disease course (group 1) was associated with the absence of DC (found in 5 (7%) cases), large number of differentiated cells and desmosomes. While quite different situation was observed in group 2: DC were found in most (78, 86%) cases, less than half (38, 41%) the patients had many differentiated cells and desmosomes. Thus, the counts of DC, differentiated cells and desmosomes have the highest and independent prognostic value in comparable disease advance.

Lung Adenocarcinoma

Retrospective analysis was performed in 70 cases with lung adenocarcinoma undergoing surgery. Electron microscopy discovered that the 5-year survivors (22) had many cells with differentiation signs of pneumocyte II, Clara cells and columns. Tumors of the 48 patient failing to survive 5 years fully consisted of non-differentiated cells or these cells were preponderating (more than 50%).

Our study demonstrated that it was degree of ultrastructural differentiation rather than histology of tumor cells that influenced prognosis of lung adenocarcinoma. Cases with cell differentiation in particular of pneumocyte II, Clara cell and ciliated cell type had better prognosis. While the presence of non-differentiated cells, cells with beaker differentiation or with two or more differentiation trends were poor prognostic factors.

Tumor Cell DNA Ploidy in Prognosis of Surgical Treatment

As demonstrated in the literature, solid tumors including lung cancer with normal DNA content (diploid) have better prognosis than tumors with increased DNA content (aneuploid).

DNA content was determined in tumor cells from 89 patients undergoing radical surgery. Comparison of squamous-cell carcinoma vs adenocarcinoma demonstrated that aneuploidy and the absence of regional lymph node metastases (T1-2N0M0) provided a statistically significant increase in survival of patients with squamous-cell carcinoma (progression 28.5%) as compared to adenocarcinoma (progression 85.7%). Intrathoracic lymph node involvement removed this difference (72.4% vs 87.5%, respectively).

The 5-year survival in squamous-cell cancer was 70.3% for diploid and 45.6% for aneuploid carcinomas. Survivals of adenocarcinoma cases were also different for diploid vs aneuploid tumors (71.4% vs 28.9%, respectively).

Aneuploidy in cases with compatible NSCLC advance was associated with more aggressive course: disease progression was more frequent as compared to diploid analogs, the difference being most marked when metastasis-free cases were compared. The DNA content may therefore be considered an independent prognostic factor.

Molecular Genetic and Immunological Factors of Prognosis

Study of neoplastic and normal cell genome resulted in accumulation of vast information on individual molecular genetic characteristics. In some cases structural and functional changes in oncogenes may be used as specific markers of prognostic value as they participate directly in cell division and differentiation.

Of much interest are immunological markers on tumor cell membranes that modulate magnitude of immune response since they mediate recognition of the tumor by immunocompetent cells.

As a result of molecular biological and immunological study poor prognosis factors were determined such as a4 allele of gene c-Ha-ras, SS genotype of L-myc gene, the absence of expression of HLA-I class membrane effector molecules.

что в опухолях больных, проживших более 5 лет (22 пациента), большинство клеток имело признаки дифференцировки по типу пневмоцитов II, клеток Клара или цилиндрических. У 48 пациентов, не переживших этот срок, опухоль состояла полностью из недифференцированных клеток или выявлялось их преобладание (более 50%).

Изучение специфических ультраструктурных признаков строения опухолевых клеток аденокарцином легкого, влияющих на прогноз заболевания, показало, что в основе этой зависимости лежит не столько гистологическое строение, сколько степень ультраструктурной выраженности дифференцировки опухолевых клеток. Наиболее благоприятный прогноз при сопоставимой распространенности установлен при дифференцировке опухолевых клеток по типу клеток Клара, пневмоцитов II и реснитчатых. Прогностически менее благоприятным ультраструктурным признаком является наличие в аденокарциномах недифференцированных опухолевых клеток, клеток с дифференцировкой по типу бокаловидных и двумя и более различными направлениями дифференцировки.

Плоидность ДНК опухолевых клеток в прогнозировании хирургического лечения

В литературе показано, что различные солидные опухоли, в том числе и рак легкого с нормальным содержанием ДНК (диплоидные), отличаются лучшим прогнозом, чем новообразования с увеличенным содержанием ДНК (анеуплоидные).

Содержание ДНК определяли в клетках опухолей 89 радикально оперированных больных. Сравнительный анализ плоскоклеточного и аденогенного рака показал, что при анеуплоидии и отсутствии регионарных метастазов (T1—2N0M0) отмечено статистически достоверное преимущество в выживаемости пациентов с плоскоклеточным раком (прогрессирование — 28,5%) по сравнению с больными аденокарциномой (прогрессирование — 85,7%). Метастазирование во внутригрудные лимфоузлы нивелирует эти различия — 72,4 и 87,5% соответственно.

Изучение выживаемости больных плоскоклеточным раком показало, что 5 лет жили 70,3% больных с диплоидными и 45,6% с анеуплоидными опухолями. При диплоидных и анеуплоидных аденокарциномах выживаемость также достоверно различалась — она составила 71,4 и 28,9% соответственно.

Анеуплоидия при сравнимой распространенности НМРЛ связана с более злокачественным характером опухоли, так как последующее прогрессирование возникает достоверно чаще по сравнению с диплоидными аналогами, особенно это наглядно при отсутствии регионарного метастазирования. В этих случаях содержание ДНК, вероятно, следует рассматривать как независимый прогностический фактор.

Молекулярно-генетические и иммунологические факторы прогноза

Изучение генома опухолевой и нормальной клеток позволило накопить большой объем данных, касающихся отдельных молекулярно-генетических характеристик. В ряде случаев структурные и функциональные изменения онкогенов могут служить специфическими маркерами, имеющими прогностическое значение, так как они непосредственно участвуют в процессах деления и дифференцировки клеток.

Несомненный интерес представляют исследования иммунологических маркеров на мембранной поверхности опухолевых клеток, определяющих силу иммунного ответа, так как

56 patients with NSCLC undergoing radical surgery were stratified into groups with at least one (39) and without any (17) poor prognostic factors irrespective of disease advance.

The 3-year survival in group 1 was 12.8% vs 82.3% in group 2.

The 3-year survival in node negative cases (N0) in the poor prognosis group was 30.7%, i.e. 2.6-fold lower than in the favorable prognosis group (81.2%).

There were certain regularities between expression of onco-markers P53 and VEGF, and life-time after radical treatment in patients with squamous-cell cancer (T2N0M0). VEGF expression was found only in 19% of 5-year survivors, cf., with 80% in the poor prognosis patients (overall survival less than 3 years) ($p < 0.001$), expression of mutant p53 was significantly lower in favorable prognosis cases ($p < 0.05$).

These findings render molecular genetic factors a good supplement for individual prognosis and a basis for adequate monitoring and choice of treatment policy in individual cases. It should be noted however, that the above-mentioned biological features were determined by biopsy and blood tests before surgery.

Discussion. Indications of surgery in NSCLC are rather broad since the risk of the intervention is outweighed by expected life span and the possibility of clinical cure [3].

The broader indications of surgery are due to the use of new technologies including (angio-) bronchoplasty, however, the possibility to operate on patients at advanced age (every third (35.6%) patient underwent surgery at the age above 60 years) and stage III patients (which is diagnosed in half the patients) are the main resource for increasing operability in NSCLC. Wide and combined surgical procedures enlarge the limits of operability and resectability.

The enlargement of indications of surgery is justified by statistics: low immediate lethality compatible with that after conservative treatment and advance in further 5-year survival.

Lob- and pneumonectomy are common surgical procedures in lung cancer.

The operation should involve mandatory removal of mediastinal cellular tissue and lymph nodes irrespective of their affection. Systematic mediastinal lymph node dissection is reasonable in principle because it really increases radicalism of the surgery and ensures objective assessment of intrathoracic advance. Our opinion about mediastinal lymph node dissection is in agreement with published data [8,11]. This surgery extent should today be considered standard rather than wide.

Note, that better surgery outcomes were achieved at the CRC due to improvement of surgical technique rather than due to multimodality treatment. We are not opponents of multimodality treatment but believe the up-to-date unified surgery to be the main component of such treatment. Otherwise assessment of treatment results is not objective.

Study of individual biological features of tumors at the level of cell genome and ultrastructure resulted in establishing of reliable correlations with tumor metastatic potential and clinical course which can be used today to predict disease course and optimize treatment strategy.

при их непосредственном участии происходит процесс распознавания опухоли иммунокомпетентными клетками.

Выполненные молекулярно-биологические и иммунологические исследования позволили выделить такие неблагоприятные факторы прогноза, как а4 аллель гена с-Ha-ras, генотип SS гена L-тус, отсутствие экспрессии мембранных эффекторных молекул HLA-I класса.

Радикально оперированные больные НМРЛ (56 человек) были разделены на 2 группы без учета распространенности заболевания: в 1-ю вошли 39 больных, имеющих хотя бы один неблагоприятный фактор, во 2-ю — 17 пациентов только с благоприятными показателями.

В 1-й группе 3-летняя выживаемость составила 12,8%, во 2-й — 82,3%. Трехлетняя выживаемость при отсутствии метастатического поражения регионарных лимфоколлекторов (N0) в группе больных с неблагоприятным прогнозом была 30,7%, что в 2,6 раза ниже, чем в группе с благоприятным прогнозом (81,2%).

Изучение корреляции экспрессии онкомаркеров p53 и VEGF у больных плоскоклеточным раком (T2N0M0) с продолжительностью их жизни после радикального хирургического лечения выявило определенные закономерности. Так, в группе пациентов, переживших 5-летний срок после операции, экспрессия VEGF выявлялась лишь в 19% наблюдений, а у больных с неблагоприятным прогнозом (общая выживаемость менее 3 лет) VEGF экспрессировался в 80% случаев ($p < 0,001$), в то же время уровень экспрессии мутантного p53 был достоверно ниже у пациентов с благоприятным прогнозом ($p < 0,05$).

Полученные результаты позволяют считать изученные молекулярно-генетические факторы значимым дополнением в индивидуальном прогнозировании и могут служить основой для адекватного мониторинга и выбора тактики лечения конкретного больного. Следует специально подчеркнуть, что эти биологические особенности определяются еще до хирургического этапа лечения по биопсийному материалу и анализу крови пациента.

Обсуждение. Показания к хирургическому лечению НМРЛ устанавливаются достаточно широко, поскольку риск операции оправдан ожидаемой продолжительностью жизни, возможностью клинического излечения [3].

Расширение показаний к хирургическому лечению, безусловно, достигается применением новых технологий, в том числе (ангио-) бронхопластических операций, однако существенно большие возможности увеличения операбельности заключаются в оперировании пожилых больных — каждый третий (35,6%) был оперирован в возрасте 60 лет и старше, а также больных с III стадией заболевания (которая выявляется почти у каждого второго больного). В связи с этим выполнение расширенных и комбинированных операций предоставляет возможность расширить границы операбельности и резектабельности.

Расширение показаний к хирургическому лечению оправдано и данными статистики: низкой непосредственной летальностью, сопоставимой с аналогичным показателем при консервативном лечении, а главное, последующим преимуществом 5-летней выживаемости.

Общепринятым объемом операции по поводу рака легкого является лоб- или пневмонэктомия.

Операция должна выполняться с обязательным удалением клетчатки и лимфоузлов средостения, в том числе и при отсутствии определяемых в них изменений. Систематическая

медиастинальная лимфодиссекция (по принципиальным соображениям), безусловно, целесообразна, так как реально повышает радикализм вмешательства и объективизирует внутригрудную распространенность. Наши представления об обязательной медиастинальной лимфодиссекции согласуются с данными литературы, подтверждающими необходимость этой хирургической процедуры [8—11]. Сегодня такой объем операции должен считаться не расширенным, а стандартным в радикальном хирургическом лечении рака легкого.

Обращает на себя внимание тот факт, что улучшение результатов операций в РОНЦ достигнуто не в результате применения комбинированного лечения, а прежде всего за счет совершенствования самого хирургического метода. Очевидно, что мы являемся сторонниками развития комбинированных методов лечения, однако считаем, что основой их является современное, полноценное, унифицированное хирургическое лечение. В противном случае оценка его результатов не может быть объективной.

Современные возможности изучения индивидуальных биологических особенностей опухоли на уровне генома опухолевой клетки, ее ультраструктуры, выявление целого ряда достоверных корреляций с метастатическим потенциалом новообразования, его клиническим течением позволяют уже сегодня использовать эти данные для прогнозирования заболевания и оптимизации лечебной тактики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Давыдов М. И., Полоцкий Б. Е. Рак легкого. — М., 1994.
2. Давыдов М. И., Нормантович В. А., Полоцкий Б. Е. и др. //Вестн. ОНЦ РАМН. — 1995. — № 1. — С. 32—38.
3. Давыдов М. И., Волков С. М., Полоцкий Б. Е. и др. // Анналы хир. — 1998. — № 2. — С. 34—37.
4. Колесников И. С., Щерба Б. В., Межевикин Н. И., Шалаев С. А. Оперативные вмешательства при раке легкого. — Л., 1975.
5. Райхлин Н. Т., Давид Г. Ультраструктура опухолей человека: Руководство по диагностике. — М., 1981. — Гл. 5. — С. 92—113.
6. Трахтенберг А. Х., Франк Г. А., Колбанов К. И. //Рос. онкол. журн. — 1998. — № 3. — С. 25—30.
7. Харченко В. Д., Кузьмин И. В. Рак легкого: Руководство для врачей. — М., 1994.
8. Lacquet L. K. //Acta chir. Belg. — 1996. — Vol. 96. — N 6. — P. 245—251.
9. Shields T. W. //Clin. Chest Med. — 1993. — Vol. 14. — N 1. — P. 121—147.
10. Tsuchiya R. //Lung cancer. — 1997. — Vol. 18, Suppl. 2. — P. 50.
11. Watanabe Y., Shimizu J., Oda M. et al. //Ann. thorac. Surg. — 1991. — Vol. 51. — P. 253—261.

Поступила 19.03.2001 / Submitted 19.03.2001