

УДК 616.24:616-006:617-089

*А. В. Черных*

## СОВРЕМЕННЫЕ ВАРИАНТЫ ЛЕЧЕНИЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Областная клиническая больница, Липецк

Актуальность проблемы рака легкого связана с ростом заболеваемости, высокой смертностью и неудовлетворительными результатами лечения. Рак легкого занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости мужчин России, он же остается лидером среди причин смертности от злокачественных опухолей [1, 2].

Морфологически рак легкого неоднороден. Преобладающим гистологическим типом (до 80 % случаев) является немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), который включает плоскоклеточный, железистый и крупноклеточный рак. Мелкоклеточный рак легкого в силу биологических особенностей течения и иных подходов к лечебной тактике выделяется в отдельную группу [3, 4].

**Материалы и методы исследования.** Клинико-биологические особенности НМРЛ (разнообразие гистологических форм, выраженная способность к распространению как лимфогенным, так и гематогенным путем) позволяют добиться успеха в лечении этого заболевания только тогда, когда опухолевый процесс не вышел за пределы пораженного органа и ближайших зон регионарного метастазирования. Естественно ожидать благоприятных результатов лечения при выявлении опухоли на ранних стадиях. К сожалению, более 75 % больных раком легкого поступают на лечение с распространенными формами заболевания, что ставит перед клиницистами проблему выбора лечебного алгоритма [2, 3].

Наиболее эффективным среди существующих методов лечения НМРЛ (операция, лучевая терапия, химиотерапия) является хирургический. Однако его результаты нельзя считать удовлетворительными, так как 5-летняя выживаемость после радикального хирургического лечения колеблется в пределах 30 % и не имеет заметной тенденции к повышению.

Нами проведена сравнительная оценка непосредственных результатов хирургического лечения НМРЛ у 300 оперированных. 150 пациентам в этой группе была выполнена операция (пневмонэктомия, лоб- и билобэктомия) без системной медиастинальной билатеральной лимфодиссекции — в дальнейшем именуемые как «типичные» операции. 150 пациентам в рамках программы хирургического лечения рака легкого выполнялась системная медиастинальная билатеральная лимфодиссекция по принципиальным соображениям — в дальнейшем именуемые как «расширенные» операции. Мужчин было 281 (93,7 %), женщин — 19 (6,3 %). Возраст пациентов варьировал от 31 года до 78 лет. Большинство больных (40,3 %) были старше 50 лет, старше 60 — 33,7 %. В возрасте 70 лет оперированы 2,7 %.

Сравнение проводилось в группах пациентов с одинаковой распространенностью опухоли, соответствующей критериям Т, N и M. В группе «расширенных» операций боль-

© А. В. Черных, 2009

ные I стадией составили 10 (7 %), II стадией — 60 (40 %) и IIIA — 80 (53 %), в группе «типичных» операций — 45 (30 %), 43 (29 %) и 62 (41 %) соответственно.

Центральный рак и периферический рак были установлены в 205 (68,3 %) и 95 (31,7 %) наблюдениях соответственно. Центральный рак встречался чаще в группе «расширенных» оперативных вмешательств, чем в группе «типичных» (37,0 и 31,3 % соответственно). Аналогичная картина была выявлена при периферическом раке (13,0 и 18,7 % соответственно). При I стадии частота центрального и периферического рака составила 9 (19,1 %) и 38 (80,9 %), при II стадии — 44 (43,6 %) и 57 (52,4 %), а при стадии IIIA у 152 (100 %), т. е. у всех больных, отмечался центральный рак.

Из общего числа операций на долю пневмонэктомий приходилось 146 (48,7 %), лоб- и билобэктомий — 154 (57,3 %). При I стадии это соотношение было 9 (16,7 %) против 45 (83,3 %), при II стадии — 49 (41,2 %) против 70 (58,8 %) и при IIIA стадии — 88 (69,3 %) против 39 (31,0 %) соответственно. Из выполненных пневмонэктомий 93 (31,0 %) были расширенными, 53 (17,7 %) — типичными. Среди лобэктомий 57 (19,0 %) выполнены в расширенном объеме, 97 (32,3 %) явились типичными.

Важнейшее значение при выборе метода лечения НМРЛ имеет степень распространности опухолевого процесса: размеры первичной опухоли, наличие метастазов, поражение соседних органов. Только четкое представление о стадии НМРЛ позволяет определить лечебную тактику и улучшить прогноз заболевания. По нашему мнению, наиболее удобными для стадирования являются классификация TNM и классификация, одобренная Американским комитетом по раку (AJCC) и Международным противораковым союзом (UICC) в 1997 г. (табл. 1). Стадирование является одним из важнейших инструментов унификации лечебной тактики и объективной оценки результатов лечения рака легкого [1, 2, 5].

Развитие диагностических исследований, накопление клинического материала и появление новых методов лечения ведут к пересмотру устоявшихся представлений о стадировании рака легкого. Так, группа больных НМРЛ стадии T3N0M0 перешла из IIIA в стадию IIIB. По нашему мнению, дальнейшего уточнения требует группировка по IIIA и IIIB стадиям. Это связано в первую очередь с недостаточно четким определением поражения лимфоузлов (символ N2). Анализ результатов лечения рака легкого T1–2N2 позволяет выделить 2 группы больных: 1) с поражением 1–2 лимфоузлов без прорастания капсулы и 2) с метастатическим поражением более 2 лимфоузлов (bulky N2) или массивным прорастанием капсулы лимфоузла при одиночном поражении. Представляется оправданным и разделение стадии IIIB на 2 группы: 1) T4N0–1 (вовлечение карины, позвоночника, правого предсердия и др.) и 2) T4N0–1 (вовлечение легочной артерии, аорты, диффузное вовлечение средостения), T4N2, T1–4N3. Предлагаемое деление диктуется различием терапевтических подходов [6–9].

**Результаты и их обсуждение.** Несмотря на более чем полувековую историю разработки лечебной тактики при НМРЛ, многие принципиальные вопросы хирургического лечения и сегодня требуют обсуждения и уточнения. Так, до сих пор нет единого мнения об объеме вмешательства на легком и регионарных лимфатических коллекторах.

*Таблица 1*  
**Сопоставление классификации TNM и классификации Американского комитета по раку (AJCC) и Международного противоракового союза (UICC)**

	N0	N1	N2	N3	M1
T1	IA	IIA	IIIA	IIIB	IV
T2	IB	IIB	IIIA	IIIB	IV
T3	IIB	IIA	IIIA	IIIB	IV
T4	IIIB	IIIB	IIIB	IIIB	IV
M1	IV	IV	IV	IV	

Спорным остается вопрос о профилактической медиастинальной лимфаденэктомии как о «золотом стандарте» при всех стадиях НМРЛ. Подлежат дальнейшему изучению вопросы о правомерности экономных и видеоторакоскопических операций при ранних стадиях рака легкого. Крайне важными проблемами остаются целесообразность и пределы расширенных и комбинированных операций при местнораспространенном раке легкого с выходом процесса за пределы органа и поражением лимфоузлов зоны N3. До настоящего времени нет единой точки зрения в отношении оправданности дополнения хирургического вмешательства облучением или химиотерапией, во всяком случае, пока не в полной мере оправдались надежды, возлагавшиеся на различные схемы комбинированной и комплексной терапии данного заболевания [2–4, 10, 11].

Поскольку онкологическая «адекватность» операции при НМРЛ во многом зависит от суммы прогностических факторов, которые в первую очередь определяют риск регионарного метастазирования, решающее значение в индивидуализации лечебного алгоритма придается пред- и интраоперационному стадированию. Предоперационная оценка первичной опухоли (символ T) основывается, как правило, на данных рентгенологического и эндоскопического исследований. На сегодняшний день общепринятым стандартом для определения стадии заболевания является компьютерная томография (КТ) грудной клетки. Адекватная оценка медиастинального распространения опухоли требует применения контрастирования. Магниторезонансная томография (МРТ) повышает точность диагностики местного распространения опухоли. Однако специфичность рентгенологических методов, в том числе и КТ грудной клетки, при выявлении метастазов в лимфоузлы средостения (символ N) остается низкой. Именно это обстоятельство диктует необходимость применения хирургических методов диагностики метастатического поражения регионарных лимфоузлов.

В течение многих лет стандартной процедурой для оценки состояния средостенных лимфоузлов являлась шейная медиастиноскопия. Это исследование рекомендуется при наличии рентгенологически увеличенных (более 1 см) паратрахеальных лимфоузлов [4, 6, 8, 10, 12, 13]. По нашим данным, более эффективной и менее опасной процедурой для выявления регионарного лимфогенного метастазирования является видеоторакоскопия.

В целом, несмотря на значительное повышение информативности дооперационной диагностики местного и регионарного распространения опухолевого процесса, а также отработку и оптимизацию диагностического алгоритма, окончательное заключение об истинной распространенности процесса и, следовательно, о возможности выполнения радикального вмешательства можно получить лишь при интраоперационной ревизии и срочном гистологическом исследовании. Операционные находки и результаты морфологического исследования являются решающими в определении стадии заболевания.

Только точная стратификация исходного материала позволит дать оценку существующим методам лечения. Разработка последних при НМРЛ наталкивается на объективные трудности. Многие разногласия по принципиальным вопросам обусловлены зачастую различиями в агрессивности хирургического подхода. Сторонники уменьшения объема вмешательства считают возможным определять индивидуальные схемы лимфаденэктомии, ориентируясь на частоту метастазирования и его маршруты, размеры опухоли, форму роста, степень дифференцировки и топографию лимфоузлов [4, 14–17]. Среди контраргументов сторонников агрессивного подхода следует отметить невозможность точной интраоперационной идентификации микрометастазов в лимфоузлах, наличие occultных

и «прыгающих» метастазов, субъективность и высокую частоту ошибок при пальпаторной и визуальной ревизии [1–3, 9, 11, 12, 18]. Все вышеперечисленное приводит к тому, что решение задач, стоящих перед хирургами при лечении НМРЛ, идет разными путями. Они нередко определяются не только клинико-биологическими факторами и общебиологическими характеристиками опухоли, но и идеологией каждой клиники.

Мы полагаем, что даже с учетом определенных этических проблем только крупномасштабные проспективные рандомизированные исследования при тщательной стратификации смогут решить существующие проблемы лечения НМРЛ и унифицировать тем самым лечебные подходы при этом грозном заболевании [19–23].

### **ТХN0M0**

Наличие опухолевых клеток в мокроте или в промывных водах из бронхов в отсутствие эндоскопически или рентгенологически выявленной первичной опухоли требует регулярного эндоскопического (в том числе флюоресцентной бронхоскопии) и рентгенологического (в том числе спиральной КТ грудной клетки) контроля не реже 1 раза в 6 месяцев. В дальнейшем лечебная тактика определяется в соответствии с установленной стадией опухолевого процесса.

### **Стадия 0 (TisN0M0)**

При неинвазивной карциноме легкого наряду с хирургическим вмешательством допустимы внутрисполостная лучевая терапия (брахитерапия), фотодинамическая терапия, лазерная деструкция, криотерапия и электрокоагуляция. Щадящий характер этих методов, исключая повреждение окружающих тканей, особенно важен при лечении пациентов преклонного возраста с сопутствующей патологией. Сокращение объема удаляемых тканей оправдывается также тем обстоятельством, что у больных с карциномой *in situ* повышен риск второй опухоли легкого. В клинической практике стандартом является минимальная анатомическая резекция легкого (сегментэктомия).

### **Стадии IA–IB (T1–2N0M0)**

Длительное время в литературе обсуждается вопрос о влиянии объема операции на отдаленные результаты хирургического лечения рака НМРЛ. За период с 1995 по 2006 г. число больных I стадией НМРЛ, оперированных в объеме «расширенных» и «типичных» операций, составило 10 и 45 соответственно.

При анализе результатов лечения вышеуказанных групп нами получены следующие данные: 1-, 3- и 5-летняя выживаемость после «расширенных» операций составила 99,0, 80,0 и 80,0 % против 90,1, 28,9 и 19 % после «типичных» соответственно (табл. 2, рис. 1).

Таблица 2

**Результаты хирургического лечения НМРЛ I стадии в зависимости от объема оперативного вмешательства**

Объем операции	Кумулятивная выживаемость, %			Медиана выживаемости
	1 год	3 года	5 лет	
Расширенные ( <i>n</i> = 10)	99,0	80,0	80,0	3927 дней (127 мес.)
Типичные ( <i>n</i> = 45)	90,1	28,9	19	986 дней (32 мес.)

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о достоверном улучшении отдаленных результатов хирургического лечения в группе пациентов, которым выполнены «расширенные» операции ( $p = 0,03$ , log rank test).

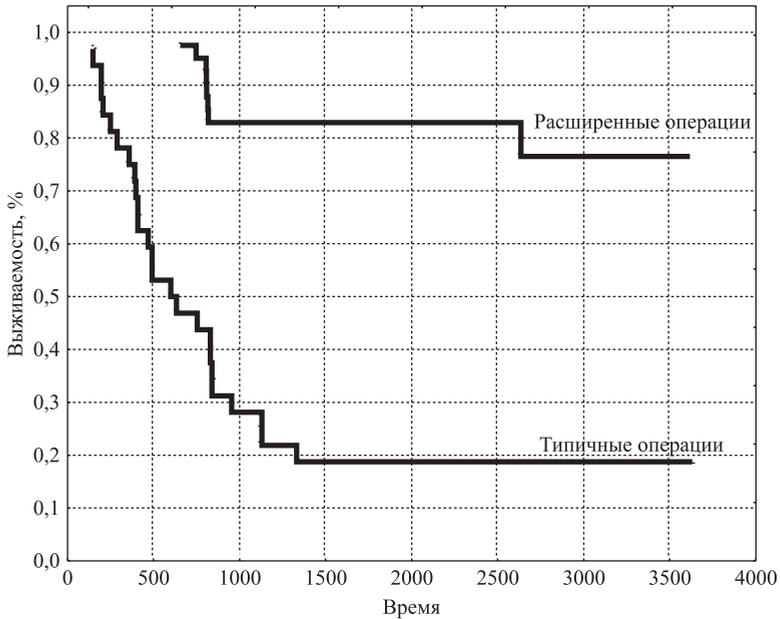


Рис. 1. Кумулятивная выживаемость в зависимости от объема операции при I стадии НМРЛ

Результаты свидетельствуют о том, что при I стадии НМРЛ оперативные вмешательства, выполняемые в «расширенном» объеме, т. е. обязательным этапом которых является систематическая медиастинальная лимфодиссекция, достоверно улучшают 3- и 5-летнюю выживаемость больных соответственно с 28,9 и 19 % до 80,0 и 80,0 % в сравнении с «типичными» операциями, не сопровождающимися удалением клетчатки и лимфатических узлов средостения ( $p = 0,03$ , log rank test).

С учетом того факта, что основным фактором прогноза является распространенность опухолевого процесса, более тонкий анализ между двумя объемами оперативных вмешательств проводился нами в пределах групп пациентов с равнозначной локо-регионарной распространенностью процесса, т. е. в пределах равнозначных символов стадирования — Т, N и M.

Дальнейший анализ показал, что гистологическая структура опухоли не влияет на результаты лечения в сравниваемых группах. Как при аденогенном, так и при плоскоклеточном раке, несмотря на то что «расширенные» операции показали тенденцию к улучшению результатов, статистической достоверности не получено ( $p > 0,05$ , log rank test).

Мы считаем, что более частое локо-регионарное рецидивирование, которое после «типичных» операций при I стадии НМРЛ достоверно, в 2,5 раза доминирует над местными проявлениями болезни после «расширенных» операций, является обоснованием полученных результатов. Тем более что метастазирование в лимфатические узлы средостения, удаление которых не входит в объем «типичных» операций в сравнении с «расширенными» операциями, составляет 22,2 против 10 % соответственно ( $p < 0,05$ ).

#### **Стадии ПА-ПВ (Т1–2N1M0, Т3N0M0)**

Количество больных II стадией НМРЛ, оперированных в объеме «расширенных» и «типичных» операций, составило 60 и 43 соответственно. При анализе результатов

лечения вышеуказанных групп нами получены следующие данные: 1-, 3- и 5-летняя выживаемость после «расширенных» операций составила 99,9, 80,3 и 70 % против 90,1, 60 и 19 % после «типичных» соответственно (табл. 3).

Таблица 3

**Результаты хирургического лечения НМРЛ II стадии в зависимости от объема оперативного вмешательства**

Объем операции	Кумулятивная выживаемость, %			Медиана выживаемости
	1 год	3 года	5 лет	
Расширенные ( <i>n</i> = 60)	99,9	80,3	70	2149 дней (70 мес.)
Типичные ( <i>n</i> = 43)	90,1	60	19	1881 день (62 мес.)

Сравнительный анализ двух кривых выживаемости при сопоставляемых объемах оперативных вмешательств приведен на рис. 2. Полученные данные свидетельствуют о достоверном улучшении отдаленных результатов хирургического лечения в группе пациентов, которым выполнены операции, сопровождающиеся систематической медиастинальной лимфодиссекцией ( $p = 0,03$ , log rank test).

Нужно отметить, что полученные результаты достигнуты за счет пациентов, больных IIВ стадией (T2N1M0 и T3N0M0), так как пациенты, имеющие IIA стадию, составили лишь 10 % из общего числа наблюдений больных со II стадией в общем.

При сравнении результатов лечения в стадии IIA никаких достоверных различий в сравниваемых группах (в зависимости от гистологической структуры опухоли, клинкоморфологической формы, локализации и типа выполненной операции) получено не было. Данный факт мы прежде всего связываем с очень малым числом наблюдений в рассматриваемой группе, которое составило 11 человек.

Статистический анализ продолжительности жизни пациентов, оперированных по поводу НМРЛ, в зависимости от объема выполненной операции показал следующие

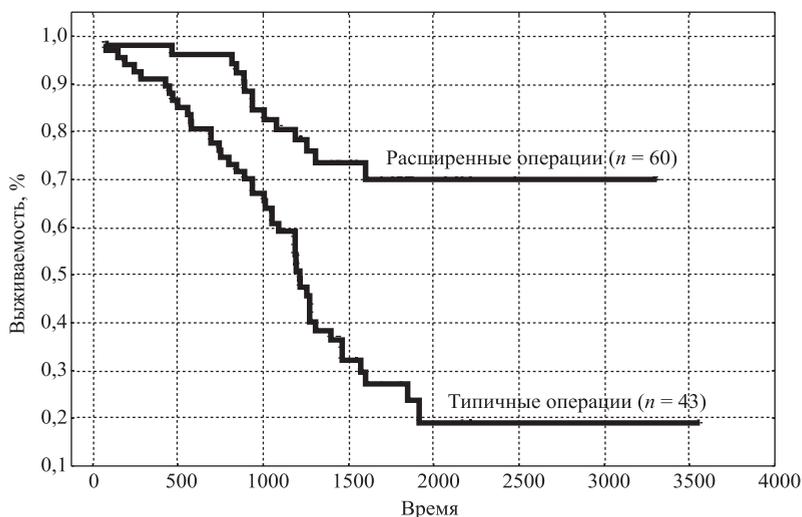


Рис. 2. Кумулятивная выживаемость в зависимости от объема операции при II стадии НМРЛ

результаты: 3- и 5-летняя выживаемость после «расширенных» операций составила 80,3 и 70 %, после «типичных» операций те же сроки прожили 60 и 19 % соответственно. Полученные данные свидетельствуют о достоверном улучшении отдаленных результатов в группе пациентов, оперативное вмешательство у которых сопровождалось систематической ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией ( $p = 0,03$ , log rank test). Нужно отметить, что основную массу в анализируемой группе составили пациенты со стадией IIВ (Т2N1M0 и Т3N0M0), тогда как на долю пациентов с распространенностью Т1N1M0 (IIА стадия) пришлось лишь 10 % от общего числа больных со стадией II.

Сравнительный анализ влияния объема операции на отдаленные результаты в зависимости от клинично-морфологической формы опухоли не выявил достоверных различий ни при центральном, ни при периферическом раке ( $p > 0,05$ , log rank test).

При «типичных» операциях оценить вовлеченность в опухолевый процесс лимфатических коллекторов средостения не представляется возможным ввиду того, что не производится их удаления. Таким образом, отсутствие достоверных различий в группе больных с распространенностью опухоли Т1–2N1M0 мы прежде всего связываем с некорректным стадированием пациентов, получивших хирургическое лечение в стандартном объеме.

Необходимо отметить, что при II стадии общее число локо-регионарных рецидивов после «типичных» операций в 3 раза превышало их количество после операций с систематической медиастинальной лимфодиссекцией (27,8 против 8,3 % соответственно,  $p < 0,05$ ). Так, после «типичных» и «расширенных» операций они составили: рецидив в культе бронха — 9,3 против 0 % ( $p < 0,05$ ), метастазы в лимфатические узлы средостения — 13,9 против 6,6 % ( $p < 0,05$ ) и метастазы в надключичные лимфатические узлы — 4,6 против 1,7 % ( $p < 0,05$ ).

#### **Стадия IIIА (Т1N2M0, Т3N1–2M0)**

Количество больных IIIА стадией НМРЛ, оперированных в объеме «расширенных» и «типичных» операций, составило 80 и 62 соответственно. При анализе результатов лечения вышеуказанных групп нами получены следующие данные: 1-, 3- и 5-летняя выживаемость после «расширенных» операций — 95,9; 71 и 50 % против 81, 10 и 5 % после «типичных» операций соответственно (табл. 4). Медиана выживаемости после «расширенных» операций — 965 дней (23 месяца) против 432 дней (14 месяцев) после «типичных».

Таблица 4

#### **Результаты хирургического лечения НМРЛ IIIА стадии в зависимости от объема оперативного вмешательства**

Объем операции	Кумулятивная выживаемость, %			Медиана выживаемости
	1 год	3 года	5 лет	
Расширенные ( $n = 80$ )	95,9	71	50	965 дней (32 мес.)
Типичные ( $n = 62$ )	81	10	5	432 дня (14 мес.)

Сравнительный анализ двух кривых выживаемости при сравниваемых объемах оперативных вмешательств приведен на рис. 3. Полученные данные свидетельствуют о достоверном улучшении отдаленных результатов хирургического лечения в группе пациентов, которым выполнены операции, сопровождающиеся расширенной лимфодиссекцией средостения ( $p = 0,03$ , log rank test).

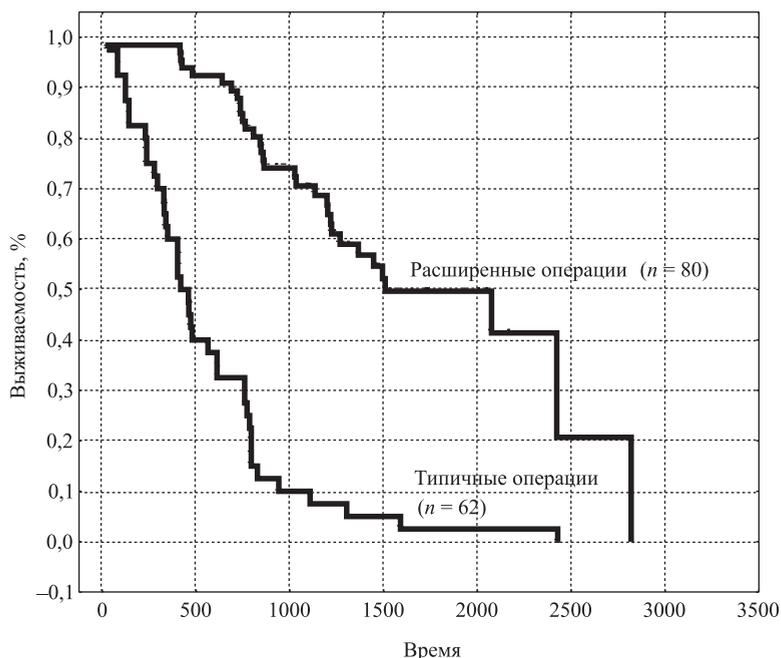


Рис. 3. Кумулятивная выживаемость в зависимости от объема операции при IIIA стадии НМРЛ

Количество больных с распространенностью процесса T1–N2M0, оперированных в объеме «расширенных» и «типичных» пневмонэктомий, составило 17 и 22 соответственно. При анализе результатов лечения вышеуказанных групп нами получены следующие данные: 1-, 3- и 5-летняя выживаемость после «расширенных» пневмонэктомий составила 95,9; 62,3 и 42,1 против 86, 11 и 0,7 % после «типичных» соответственно (табл. 5). Медиана выживаемости составила после «расширенных» операций 974 дня (32 месяца) против 468 дней (15 месяцев) после типичных.

Таблица 5

**Результаты хирургического лечения НМРЛ IIIA стадии с распространенностью T1-N2M0 после пневмонэктомии**

Объем операции	Кумулятивная выживаемость, %			Медиана выживаемости
	1 год	3 года	5 лет	
Расширенные (n = 17)	95,9	62,3	42,1	974 дня (32 мес.)
Типичные (n = 22)	86	11	0,7	468 дней (15 мес.)

Сравнительный анализ двух кривых выживаемости при сравниваемых объемах оперативных вмешательств приведен на рис. 4. Полученные данные свидетельствуют о достоверном улучшении отдаленных результатов хирургического лечения в группе пациентов, которым выполнены пневмонэктомии, сопровождающиеся систематической медиастинальной лимфодиссекцией ( $p = 0,03$ , log rank test).

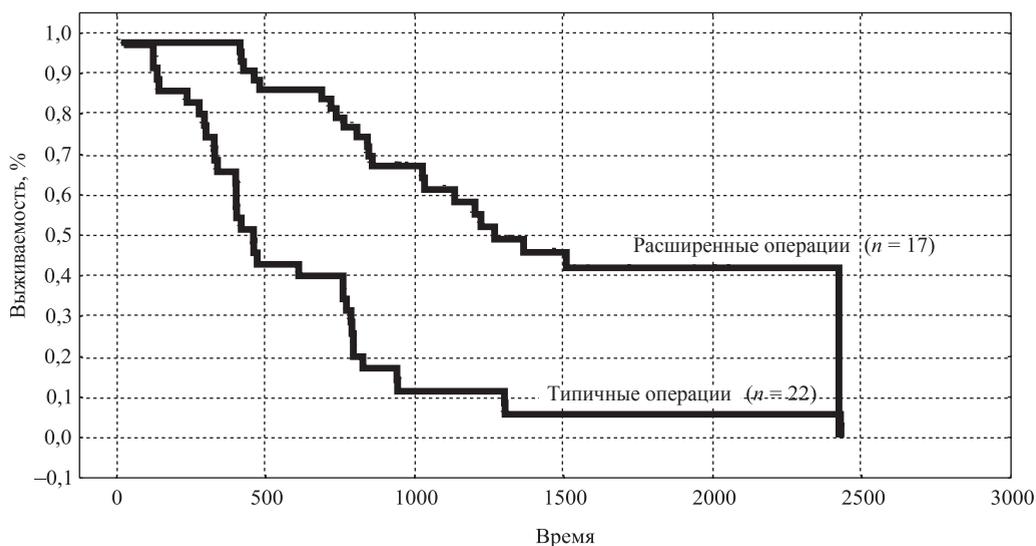


Рис. 4. Кумулятивная выживаемость в зависимости от объема операции при НМРЛ IIIA стадии с распространенностью T1–2N2M0 после пневмонэктомии

Количество больных с распространенностью процесса T3N1–2M0, оперированных в объеме «расширенных» и «типичных» пневмонэктомий, составило 63 и 40 соответственно. При анализе результатов лечения вышеуказанных групп нами получены следующие результаты: 1-, 3- и 5-летняя выживаемость после «расширенных» пневмонэктомий составила 95,9; 78 и 58 % против 86, 28 и 5 % после «типичных» пневмонэктомий соответственно (табл. 6). Медиана составила 960 дней (32 месяца) и 477 дней (16 месяцев) соответственно.

Таблица 6

**Результаты хирургического лечения НМРЛ IIIA стадии с распространенностью T3N1–2M0 после пневмонэктомии**

Объем операции	Кумулятивная выживаемость, %			Медиана выживаемости
	1 год	3 года	5 лет	
Расширенные (n = 63)	95,9	78	58	960 дней (32 мес.)
Типичные (n = 40)	86	28	5	477 дней (16 мес.)

Сравнительный анализ двух кривых выживаемости при сравниваемых объемах оперативных вмешательств приведен на рис. 5. Полученные данные свидетельствуют о достоверном улучшении отдаленных результатов хирургического лечения в группе пациентов, которым выполнены пневмонэктомии, сопровождающиеся систематической медиастиальной лимфодиссекцией ( $p = 0,03$ , log rank test).

Лоб- и билобэктомии с расширенной лимфодиссекцией выполнены 57 больным с распространенностью процесса T1–2N2M0, типичному объему подверглись 97 пациентов. 1-, 3- и 5-летняя выживаемость после «расширенных» операций составила 95,9; 82, 70 % против 90,1, 30 и 0,9 % после «типичных» соответственно, медианы выживаемости 1704 дня (57 месяцев) и 534 дня (18 месяцев) соответственно (табл. 7).

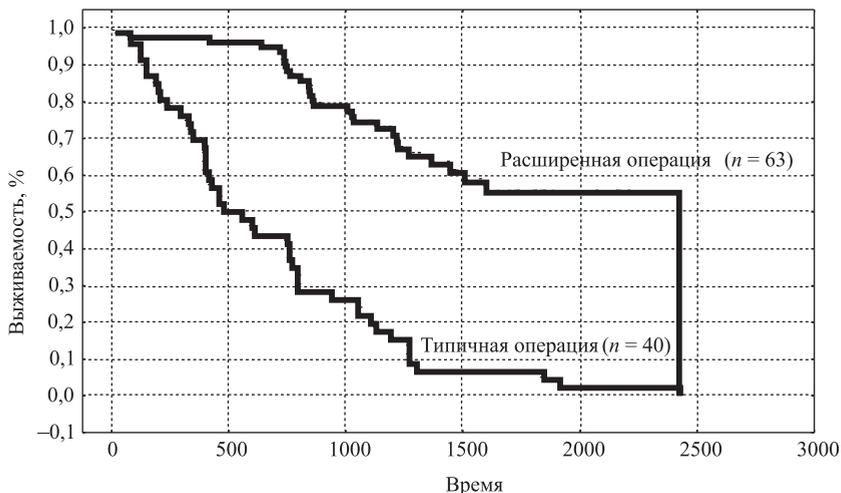


Рис. 5. Кумулятивная выживаемость в зависимости от объема операции при НМРЛ IIIA стадии с распространенностью Т3N1–2M0 после пневмонэктомии

Таблица 7

**Результаты хирургического лечения НМРЛ IIIA стадии с распространенностью Т1–2N2M0 после лоб- и билобэктомии в зависимости от объема операции**

Объем операции	Кумулятивная выживаемость, %			Медиана выживаемости
	1 год	3 года	5 лет	
Расширенные (n = 57)	90,9	82	70	1704 дня (57 мес.)
Типичные (n = 97)	90,1	30	0,9	534 дня (18 мес.)

Полученные данные свидетельствуют о достоверном улучшении отдаленных результатов в группе «расширенных» операций ( $p < 0,05$ , log rank test) (рис. 6).

Таким образом, проанализировано 80 пациентов, получивших радикальное хирургическое лечение в объеме «расширенных» и 62 — в объеме «типичных» операций по поводу НМРЛ IIIA стадии. Полученные результаты при сравнении двух объемов оперативных вмешательств позволяют утверждать, что систематическая медиастинальная лимфодиссекция дает возможность добиться достоверно лучших отдаленных результатов. 3- и 5-летняя выживаемость после «расширенных» операций составила 71 и 50 % против 10 и 5 % после «типичных» ( $p < 0,05$ , log rank test). Медиана выживаемости — 965 дней (32 месяца) и 32 дня (14 месяцев) соответственно.

Нужно отметить, что IIIA стадия НМРЛ объединяет больных с разными особенностями первичной опухоли и метастатического поражения лимфатических узлов 1-го порядка (внутрилегочные), 2-го порядка (корня легкого) и 3-го (ипсилатеральные медиастинальные) порядка. Учитывая данный факт, мы провели сравнительную оценку влияния объема операции на отдаленные результаты, подразделив пациентов на две группы: с распространенностью процесса Т1–2N2M0 и Т3N1–2M0.

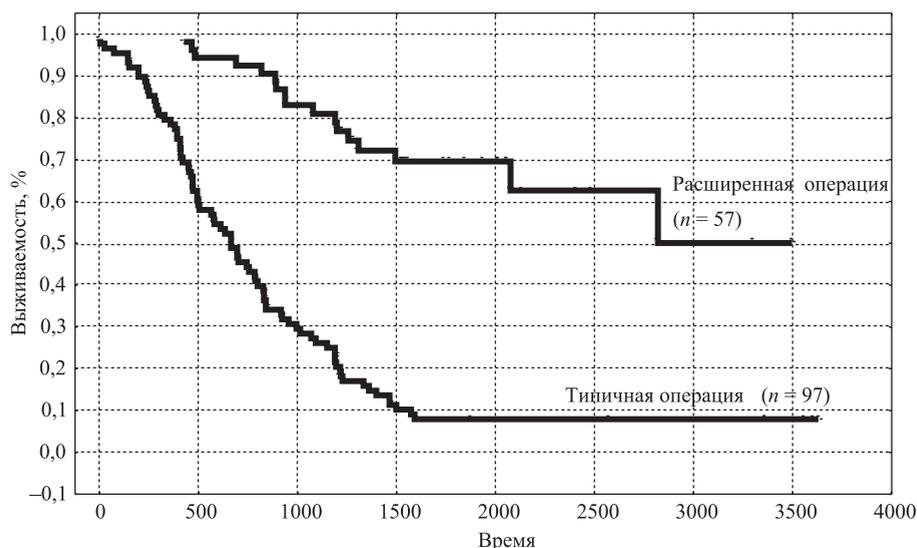


Рис. 6. Кумулятивная выживаемость при НМРЛ ША с распространенностью T1–2N2M0 в зависимости от объема операции после лоб- и билобэктомии

Группа пациентов с распространенностью T1–2N2M0, обязательным объемом которой явилось выполнение систематической медиастинальной лимфодиссекции, показала достоверно лучшие 3- и 5-летние результаты продолжительности жизни в сравнении с операциями, в объем которых удаление клетчатки с лимфатическими узлами средостения не входило (62,3 и 42,1 % против 11 и 0,7 % соответственно,  $p = 0,03$ , log rank test). При распространенности же процесса T3N1–2M0 аналогичные сроки прожили 78 и 58 % после «расширенных» против 28 и 5 % после «типичных» операций соответственно, что достоверно свидетельствует о повышении продолжительности жизни пациентов ( $p = 0,03$ , log rank test). Так как T3 соответствует врастанию опухоли в соседние структуры и органы, можно сделать вывод, что при наличии метастазов в лимфатические узлы корня легкого и средостения значение фактора T может являться прогностическим и неблагоприятным по мере его увеличения от T1–2 до T3.

При распространении опухоли T1–2N2M0 ее гистологическая структура также не влияла на результаты лечения.

Важно отметить, что первопричиной полученных результатов мы считаем снижение локо-регионарных рецидивов у пациентов, которым выполнялась систематическая медиастинальная лимфодиссекция, частота которых в общем составила 7,5 %. После стандартных операций они наблюдались более чем в 3 раза чаще и составили 24,2 % ( $p < 0,05$ ). В частности, возврат болезни в виде метастазов в лимфатические узлы средостения в группе «расширенных» и «типичных» операций составил 3,7 и 11,3 % соответственно ( $p < 0,05$ ). Различия сохранялись также и в отношении метастазирования в надключичные лимфатические узлы: 2,5 против 4,8 % и рецидивов в культе бронха 1,2 против 8,1 % после «расширенных» и «типичных» операций соответственно ( $p < 0,05$ ).

#### **Стадия ШВ (T4N любой M0, T любой N3M0)**

Тактика лечения больных НМРЛ ШВ стадии предполагает проведение химиотерапии или паллиативной лучевой терапии либо сочетание этих методов. Комбинированное

лечение достоверно увеличивает 2-летнюю выживаемость на 4–6 %. При наличии плеврального выпота целесообразно введение в плевральную полость цитостатиков, проведение органоплазменного плевродеза, склерозирующей терапии. Нередко в процессе химиолучевой терапии отмечается выраженная регрессия опухоли, что при хорошем общем состоянии больного дает возможность предпринять попытку хирургического вмешательства.

В ряде случаев (N3, вращание в верхнюю полую вену, позвоночник) оправдана попытка хирургического вмешательства. Его проведение возможно в крупных центрах, имеющих опыт операций на сердце, при наличии квалифицированных нейро- и сосудистых хирургов. Современный уровень сосудистой хирургии и разработка новых технологий позволяют выполнять резекцию и протезирование крупных сосудов (аорта, полые вены), одновременную резекцию пищевода и трахеи, операции на позвоночнике.

При осложненном течении (кровотечение, стеноз, абсцедирование), когда есть реальная угроза жизни больного, при НМРЛ ШВ стадии оправданы паллиативные операции. Порой они не только спасают больных от неминуемой гибели, но и за счет циторедукции создают условия для проведения химио- или лучевой терапии.

#### **Стадия IV (Т любой N любой M1)**

Стандартом лечения НМРЛ IV стадии является системная полихимиотерапия. Она улучшает выживаемость по сравнению с симптоматической терапией. Ослабленным больным с паллиативной целью можно проводить монохимиотерапию гемцитабином или винорельбином. На сегодняшний день предлагаются следующие стандарты системной полихимиотерапии НМРЛ: 1) цисплатин + этопозид; 2) цисплатин + доксорубин + циклофосфамид; 3) цисплатин + циклофосфамид + митомицин; 4) цисплатин + винорельбин; 5) цисплатин + гемцитабин; 6) паклитаксел + карбоплатин; 7) доцетаксел + цисплатин [5, 24–28]. Основой современной полихимиотерапии НМРЛ пока остаются производные платины. Использование новых цитостатиков (гасканы, гемцитабин, винорельбин) в сочетании с производными платины повышает выживаемость при распространенном НМРЛ. Важно подчеркнуть, что до настоящего времени не выявлено преимуществ ни одной из перечисленных комбинаций. Они различаются профилем токсичности, поэтому выбор той или иной комбинации определяется наличием сопутствующей патологии, а также фармакоэкономическими соображениями [29–33].

В настоящее время проводятся исследования эффективности новых препаратов, разработанных на основе данных о молекулярно-биологических особенностях НМРЛ, а также сочетания химио- и биотерапии.

В заключение можно сделать ряд выводов.

«Типичной операцией» при раке легкого в настоящее время считается пневмоэктомия, лобэктомия и билобэктомия с удалением лимфатических узлов корня легкого. В понятие «расширенная операция» мы вкладываем удаление или резекцию легкого с удалением клетчатки и лимфатических узлов средостения — включающим паратрахеальные, паразофагеальные и передние медиастинальные.

Операции с систематической ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией должны быть стандартным вмешательством в хирургии рака легкого, поскольку только они позволяют повысить радикализм и адекватно оценить внутригрудную распространенность опухоли. Операции указанного объема достоверно улучшают результаты хирургического лечения рака легкого ( $p < 0,05$ , log rank test).

Достоверность различий 5-летней выживаемости в группах больных раком легкого после «расширенных» и «типичных» операций I, II и IIIA стадий (80,0, 70, 50 % и 19, 19, 5 % соответственно) подтверждают обоснованность выполнения расширенной лимфодиссекции.

## Литература

1. Поддубная И. В. Эпидемиология рака легкого // Совр. аспекты торакоабдоминальной онкологии. 2009. С. 6–7.
2. Лактионов К. К. Верификация диагноза немелкоклеточного рака легкого // Там же. С. 21–22.
3. Феденко А. А., Гуторов С. Л. Стандартизация терапии немелкоклеточного рака легкого // Там же. С. 23–24.
4. Трахтенберг А. Х., Чиссов В. И. Клиническая онкопульмонология. М., 2000. 598 с.
5. Бисенков Л. Н. Хирургия далеко зашедших и осложненных форм рака легкого. СПб., 2006. 424 с.
6. Лактионов К. К., Давыдов М. И., Полоцкий Б. Е. Прогностические и предсказывающие факторы у больных немелкоклеточным раком легкого // Практик. онкол. 2006. № 27. С. 21–24.
7. Барчук А. С. Стандарты лечения немелкоклеточного рака легкого // Вестн. РОНЦ им. Н. Н. Блохина. 2003. № 1. С. 3–7.
8. Полоцкий Б. Е., Давыдов М. И., Стилиди И. С. и др. Современные взгляды на хирургическое лечение больных немелкоклеточным раком легкого // Там же. С. 41–53.
9. Поддубная И. В. Новая стратегия терапии немелкоклеточного рака легкого // Совр. аспекты торакоабдоминальной онкологии. 2009. С. 10–15.
10. Смолин А. В., Строяковский Д. Л. Место таргентной терапии при лечении немелкоклеточного рака легкого // Там же. С. 19–20.
11. Торакальная хирургия: Руководство для врачей / Под ред. Л. Н. Бисенкова. СПб., 2004. 927 с.
12. De Leyn P., Lardinois D., Van Schil P. e. a. European trends in preoperative and intraoperative nodal staging: ESTS guidelines // *O Thorac. Oncol.* 2007. № 2. P. 351–361.
13. Elia S., Griffo S., Gentile M. e. a. Surgical treatment of lung cancer invading chest wall: a retrospective analysis of 110 patients // *Europ. J. Cardiothorac. Surg.* 2001. Vol. 20. P. 356–360.
14. Jack A. Roth, James D. Cox, Waun Ki Hong. *Lung Cancer.* 2008.
15. Betticher D. C., Hsu Schmitz S., Hansen E. e. a. Neoadjuvant therapy with docetaxel and cisplatin in patients with non small cell lung cancer, stage IIIA, pN2 is active with a promising survival rate // *Proc. ASCO.* 2002. Vol. 21. Pt 1. P. 1231.
16. Crino L., De Marinis F., Scagliotti G. e. a. Neoadjuvant chemotherapy with gemcitabine and platinum in unresectable stage III non smallcell lung cancer: A phase II experience with new schedule // *Ibid.* 2001. Vol. 20. Pt 1. P. 1311.
17. De Giacomo T., Rendina E., Venuta F. e. a. Thorascopic staging of 111 Bnon-small cell lung cancer before neoadjuvant therapy // *Ann. Thorac. Surg.* 1997. Vol. 64. № 5. P. 1409.
18. Depierre A., Milleron B., Mo D. e. a. Phase III trial of neo-adjuvant chemotherapy in respectable stage I (except T1 N0), II, IIIA non-small cell lung cancer: the French experience // *Proc. ASCO.* 1999. Vol. 18. P. 465.
19. Dillman R. O., Ilerson J., Seagren S. L. e. a. Improved survival in stage III non-small cell lung cancer: seven year follow-up of CALGB 8433 trial // *J. Nat. Cancer Inst.* 1996. Vol. 88. P. 1210–1215.
20. Downey R. J., Martini N., Rusch V. W. e. a. Extent of chest wall invasion and survival in patients with lung cancer // *Ann. Thorac. Surg.* 1999. Vol. 68. P. 188–193.
21. Elia S., Griffo S., Gentile M. e. a. Surgical treatment of lung cancer invading chest wall: a retrospective analysis of 110 patients // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2001. Vol. 20. P. 356–360.
22. Grunenwald D., Fabrice A., Pechoux C. e. a. Benefit of surgery after chemoradiotherapy in 111B (T4 and/or N3) non-small cell lung cancer // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2001. Vol. 122. № 4. P. 796–802.
23. Iacobelli S., Irtelli L., Martino M. e. a. Neoadjuvant chemotherapy for surgically staged IIIA N2 non-small cell lung cancer in the elderly // *Proc. ASCO.* Vol. 20. Pt 2. P. 2725.
24. Magdeleinat P., Alifano M., Benbrahem C. e. a. Surgical treatment of lung cancer invading the chest wall: results and prognostic factors // *Ann. Thorac. Surg.* 2001. Vol. 71. P. 1094–1099.
25. Pisters K. M., Ginsberg R. J., Giroux D. J. e. a. Induction chemotherapy before surgery for early-stage lung cancer: a novel approach: Bimodality Lung Oncology Team // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000. Vol. 119. P. 429–439.

26. Yokoi K., Tsuchiya R., Mori T. e. a. Results of surgical treatment of lung cancer involving the diaphragm // *Ibid.* Vol. 120. P. 799–805.
27. Riquet M., Lang-Lazdunski L., Le Pimpec-Barthes F. e. a. Characteristics and prognosis of resected T3 non-small cell lung cancer // *Ann. Thorac. Surg.* 2002. Vol. 73. P. 253–258.
28. Resell R., Gomez-Codina J., Camps C. e. a. Pre-resectional chemotherapy in stage IIIA non-small lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial // *Lung Cancer.* 1999. Vol. 47. P. 7–14.
29. Roth J. A., Atkinson E. N., Fossella F. e. a. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small lung cancer // *Ibid.* 1998. Vol. 21. P. 1–6.
30. Stefano M. e. a. Mediastinoscopy as a standardized procedure for mediastinal lymph-node staging in non-small cell carcinoma // *Europ. J. Cardiothorac. Surg.* 2001. Vol. 20. P. 652–653.
31. Tanato M. Final report of the Adjuvant Lung Project Italy (ALPI): an Italian/EORTC-LCG randomized trial of adjuvant chemotherapy in completely resected non-small-cell lung cancer // *Proc. ASCO.* 2002. Vol. 21. Pt 1. P. 1157.
32. Van Zandwijk N., Smit E. F., Kramer G. W. P. e. a. Gemcitabine and cisplatin as induction regimen for patients with biopsy-proven stage IIIA N2 non-small-cell lung cancer: a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Lung Cancer Cooperative Group (EORTC 08955) // *J. Clin. Oncol.* 2000. Vol. 18. P. 2658–2664.
33. Vansteenkiste J., Dooms C., Nackaerts K. e. a. Clinical prognostic factors in stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: a comparative analysis of surgery alone versus induction chemotherapy plus surgery in 257 patients // *Proc. ASCO.* 2002. Vol. 21. Pt 1. P. 1207.

Статья принята к печати 18 февраля 2009 г.