

ВЛИЯНИЕ ОБЪЕМА МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ ЛИМФОДИСЕКЦИИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ КОМБИНИРОВАННОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО IIIA(N₂) СТАДИИ

**Е.О. Манцырев, А.В. Важенин, О.А. Гладков, А.А. Лукин, М.Н. МIRONCHENKO,
Я.А. Гнатюк, С.Н. Тимофеев**

*ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер», г. Челябинск
454000, г. Челябинск, ул. Блюхера 42, e-mail: dr.Mancirev@mail.ru*

Проведено сравнение непосредственных и отдаленных результатов комбинированного лечения 111 больных немелкоклеточным раком легкого IIIA(N₂) стадии с систематической (n=60) и выборочной (n=51) медиастинальной лимфодиссекцией с учетом локализации, гистологического строения опухоли, объема проведенной радикальной операции. При систематической медиастинальной лимфодиссекции выявлено значимое увеличение безрецидивной выживаемости у больных плоскоклеточным раком легкого по сравнению с выборочной, медиана безрецидивной выживаемости составила 31 мес и 14,5 мес, общей 5-летней выживаемости – 43,4 % и 16 % соответственно (p<0,05). Выявлено значимое увеличение безрецидивной и общей 5-летней выживаемости у пациентов с опухолью левого легкого у больных I группы, по сравнению со II группой. Селективная медиастинальная лимфодиссекция может быть операцией выбора у пациентов с неплюскоклеточным раком легкого IIIA(N₂) и при опухолевом поражении правого легкого при комбинированном лечении с применением адъювантной лучевой терапии.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, выборочная медиастинальная лимфодиссекция, систематическая медиастинальная лимфодиссекция, комбинированное лечение.

EFFECT OF THE EXTENT OF MEDIASTINAL LYMPHODISSECTION ON THE RESULTS OF COMBINED MODALITY TREATMENT FOR STAGE IIIA (N₂) NON-SMALL CELL LUNG CANCER

E.O. Mantsyrev, A.V. Vazhenin, O.A. Gladkov, A.A. Lukin, M.N. Mironchenko, Ya.A. Gnatyuk, S.N. Timofeev
*Chelyabinsk Regional Clinical Oncology Center, Chelyabinsk,
42, Blyukhera Street, 454000-Chelyabinsk, Russia, e-mail: dr.Mancirev@mail.ru*

Short-and long-term results of combined modality treatment with systematic (n=60) and selective (n=51) mediastinal lymphodissection were compared in 111 patients with IIIA(N₂) stage non-small lung cancer taking into account the tumor site, histological pattern of the tumor and the extent of radical surgery. The recurrence-free survival rate was significantly higher in patients with squamous cell lung cancer who underwent systematic lymphodissection than in patients who underwent selective lymphodissection. The median disease progression-free survival was 31 months and 14.5 months and the overall 5-year survival rates were 43,4 % and 16 %, respectively (p<0,05). A significant increase in recurrence-free and overall 5-year survival rates was observed in group I patients with cancer of the left lung as compared to that observed in group II patients. Selective mediastinal lymphodissection may be the operation of choice in patients with stage IIIA(N₂) non-small cell lung cancer and in patients with cancer of the right lung who received combined modality treatment including adjuvant radiation therapy.

Key words: non-small cell lung cancer, selective mediastinal lymphodissection, systematic mediastinal lymphodissection, combined modality treatment.

Несмотря на более чем 20-летнюю историю изучения необходимого объема медиастинальной лимфодиссекции при операциях по поводу немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), до сих пор проводятся исследования, демонстрирующие противоречивые результаты. Так, данные, опубликованные сотрудниками Американского онкологического колледжа, показывают сопоставимость результатов лечения больных НМРЛ

при выполнении систематической и выборочной медиастинальной лимфодиссекции [6, 7]. Отечественные авторы отмечают увеличение безрецидивной и общей пятилетней выживаемости у больных раком легкого при выполнении систематической медиастинальной лимфодиссекции по сравнению с выборочной [2–4]. Однако большинство этих исследований посвящены анализу эффективности только хирургического компонента лечения.

Вместе с тем неудовлетворительные отдаленные результаты хирургического лечения больных НМРЛ ША(N₂) стадии обуславливают поиск новых методов комбинированного лечения с целью улучшения как безрецидивной, так и общей 5-летней выживаемости [1]. Послеоперационная лучевая терапия, проводимая на пути лимфооттока, направлена на эрадикацию микрометастазов во внутригрудных лимфатических узлах [5]. Таким образом, сопоставление результатов комбинированного лечения у больных НМРЛ ША(N₂) стадии с систематической и выборочной медиастинальной лимфодиссекцией позволяет не только оценить влияние объема удаляемых лимфоузлов на отдаленные результаты, но и определить показания для проведения наименее травматичного и более эффективного метода лечения.

Цель исследования – изучение влияния систематической и выборочной медиастинальной лимфодиссекции на непосредственные и отдаленные результаты комбинированного лечения больных немелкоклеточным раком легкого ША(N₂) стадии с проведением адъювантной лучевой терапией.

Материал и методы

В основу работы положен ретроспективный анализ комбинированного лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого ША(N₂) стадии в Челябинском областном клиническом онкологическом диспансере (ГБУЗ «ЧОКОД»). Выборка пациентов для анализа осуществлялась по следующим критериям: НМРЛ ША (T₁₋₃N₂M₀) стадии; морфологическое подтверждение диагноза; радикальная операция в объеме лобэктомии, билобэктомии или пневмонэктомии; выполненная систематическая или выборочная медиастинальная лимфодиссекция; проведенная послеоперационная дистанционная гамма-терапия на пути лимфооттока. Не подлежали включению в исследование больные, которым была проведена адъювантная химиотерапия; с отдаленными метастазами, диа-

гностированными в раннем послеоперационном периоде

В исследование включены 111 пациентов с немелкоклеточным раком легкого ША(N₂) стадии, получивших комбинированное лечение в ЧОКОД с 1995 по 2007 г. С учетом объема выполненной лимфодиссекции больные были разделены на две группы. Первую группу составили 60 пациентов с систематической медиастинальной лимфодиссекцией (СМЛД), вторую – 51 больной с выборочной медиастинальной лимфодиссекцией. Во всех случаях вторым этапом лечения являлась послеоперационная лучевая терапия (ПОЛТ) на пути лимфооттока до СОД 46–50 Гр. По основным прогностическим факторам: размер опухоли, локализация, гистологическое строение, степень дифференцировки опухоли, объем проведенной операции – достоверных различий между исследуемыми группами не выявлено (p>0,05).

Результаты и обсуждение

В связи с тем, что систематическая медиастинальная лимфодиссекция, по сравнению с выборочной, требует выполнения дополнительных вмешательств на структурах средостения, в первую очередь оценили влияние способа лимфодиссекции на непосредственные результаты лечения по следующим критериям: продолжительность операции, объем интраоперационной кровопотери и количество отделяемого по дренажам в 1-е сут после операции (табл. 1).

При анализе полученных данных выявлено значимое снижение продолжительности операции при выполнении выборочной медиастинальной лимфодиссекции, по сравнению с системной (p=0,05). Несмотря на большую травматичность СМЛД, значимой разницы в объеме интраоперационной кровопотери не выявлено. При выполнении ВМЛД отмечена тенденция уменьшения количества отделяемого по дренажам в 1-е сут, однако статистически значимых различий выявлено не было.

Таблица 1

Продолжительность операции и объем кровопотери в зависимости от варианта медиастинальной лимфодиссекции

Параметры	СМЛД	ВМЛД	p
Медиана времени операции	238 мин	210 мин	0,05
Медиана объема интраоперационной кровопотери	275 мл	250 мл	0,40
Медиана объема отделяемого по дренажам в 1-е сут	350 мл	285 мл	0,39

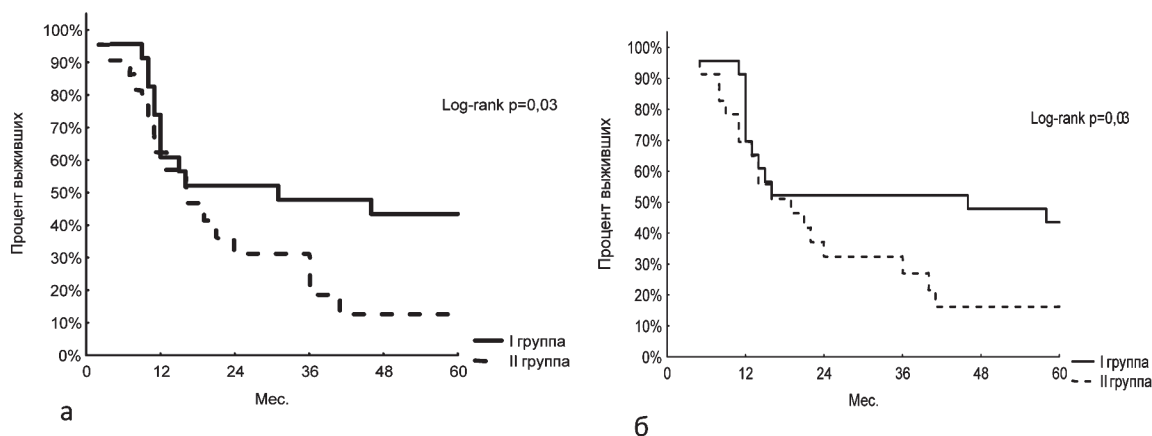


Рис. 1. Показатели 5-летней выживаемости у больных плоскоклеточным раком легкого в зависимости от объема выполненной лимфодиссекции: а – безрецидивная выживаемость; б – общая выживаемость

Также были изучены особенности послеоперационного периода в сравниваемых группах (табл. 2). Всего послеоперационные осложнения наблюдались у 14 (12,6 %) пациентов, при этом в I группе они возникли у 7 (11,7 %) больных, во II группе – у 3 (6 %). Статистически значимых различий по частоте послеоперационных осложнений при выполнении систематической медиастинальной лимфодиссекции по сравнению с выборочной не отмечено ($p>0,05$). Более часто послеоперационные осложнения возникали при выполнении СМЛД, по сравнению с ВМЛД. Только в I группе отмечены такие осложнения, как внутриплевральные кровотечения и ранение грудного лимфатического протока. Несостоятельность культи бронха после систематической медиастинальной лимфодиссекции у 2 (3,4 %) пациентов сопровождалась развитием эмпиемы плевры.

Анализ непосредственных результатов лечения позволяет заключить, что, несмотря на отсутствие значимых различий в частоте послеоперационных осложнений, выполнение систематической по сравнению с выборочной медиастинальной лимфодиссекции может повышать риск развития

внутриплевральных кровотечений, ранения внутригрудного лимфатического протока, а также увеличивает время хирургического вмешательства.

Анализ отдаленных результатов лечения проводился с учетом основных прогностических факторов, таких как локализация, морфологическое строение опухоли и объем проведенной операции. Установлено, что у больных обеих групп с опухолями правого легкого не было различий в показателях 1- и 3-летней безрецидивной выживаемости (БРВ). Тем не менее медиана БРВ была ниже у больных с СМЛД – 12,5 мес, по сравнению с ВМЛД – 17,5 мес, 5-летняя БРВ составила соответственно 26 % и 16 %. Отмечено увеличение медианы 5-летней общей выживаемости (ОВ) у больных после систематической медиастинальной лимфодиссекции (21 мес) по сравнению с ВМЛД (14 мес), при этом общая 5-летняя выживаемость равнялась 24 % и 18 % соответственно. Однако статистически значимых различий не выявлено, $p>0,05$. У пациентов с опухолью левого легкого выявлено увеличение медианы общей и безрецидивной выживаемости у больных в I группе – 19 и 16 мес, против 13 и 12 мес – во II группе. Также отмечено значимое

Таблица 2

Частота хирургических осложнений в сравниваемых группах

Осложнения	СМЛД	ВМЛД	p
Внутриплевральное кровотечение	3 (5 %)	-	-
Несостоятельность культи бронха	3 (5 %)	3 (5,9 %)	$>0,05$
Ранение грудного лимфатического протока	1 (1,7 %)	-	-
Всего	7 (11,7 %)	3 (5,9 %)	$>0,05$

увеличение показателя 5-летней БРВ – 31 % и 10 %, общая 5-летняя выживаемость равнялась 29,7 % и 9 % соответственно.

Несмотря на объединение различных опухолей в одну группу немелкоклеточного рака легкого, плоскоклеточный и железистый рак легкого имеют разный прогноз, а также чувствительность к проводимому лечению, в том числе и к послеоперационной лучевой терапии. Проведено сравнение отдаленных результатов у больных с плоскоклеточным и неплюскоклеточным раком легкого в зависимости от объема выполненной медиастинальной лимфодиссекции (рис. 1).

Выявлено значимое увеличение БРВ у больных плоскоклеточным раком легкого I группы по сравнению со II группой, медиана составила 31 и 14,5 мес, 5-летняя выживаемость – 42 % и 12 % соответственно. Также отмечено увеличение общей 5-летней выживаемости у пациентов с систематической медиастинальной лимфодиссекцией по сравнению с выборочной, медиана общей выживаемости у больных с СМЛД – 46 мес, у пациентов с ВМЛД – 16 мес, 5-летняя ОВ в I группе – 43,4 %, во II – 16 %.

При сравнении отдаленных результатов комбинированного лечения больных неплюскоклеточным раком легкого IIIA(N₂) стадии были получены менее удовлетворительные показатели. Так, медиана БРВ в I группе составила 12 мес, во II группе – 11,5 мес. Значимых различий общей 5-летней выживаемости у пациентов с неплюскоклеточным раком легкого в зависимости от объема лимфодиссекции не выявлено: в I группе медиана составила 13 мес, во II группе – 11 мес, 5-летняя выживаемость у больных с ВМЛД – 9 %, у пациентов со СМЛД – 8 %.

Полученные данные коррелируют с особенностями патогенеза этих двух подгрупп немелкоклеточного рака легкого. Плоскоклеточный рак характеризуется местной распространенностью и лимфогенным метастазированием, в то время как неплюскоклеточный рак легкого наиболее часто метастазирует гематогенным путем, естественно, что эта вероятность больше у больных с опухолями IIIA(N₂) стадии.

Известно, пневмонэктомия является более травматичной операцией по сравнению с лобэктомией и вызывает серьезные функциональные изменения со стороны сердечно-сосудистой системы [2, 3]. С

этих позиций представляет интерес оценка влияния объема операции и лимфодиссекции на безрецидивную и общую выживаемость. Оказалось, что при выполнении лобэктомии медиана времени до рецидива в I группе составила 15 мес, во II группе – 16 мес, 5-летняя БРВ – 29 % и 23 % соответственно. Медиана ОВ была меньше в I группе (19 мес), по сравнению с II группой – 24 мес, показатели общей 5-летней выживаемости не имели значимых различий: при лобэктомии с систематической медиастинальной лимфодиссекцией пятилетняя ОВ равнялась 28 %, при выборочной – 26 %.

У больных после пневмонэктомии на первом этапе комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого IIIA(N₂) стадии медиана времени до наступления рецидива заболевания составила 12 мес в обеих группах. Анализ данных по общей выживаемости показал несколько большую медиану выживаемости у больных после пневмонэктомии с СМЛД – 14 мес по сравнению с ВМЛД – 13 мес, общая 5-летняя выживаемость в I группе составила 28 %, во II группе – 18 %. Таким образом, при сравнении показателей БРВ и 5-летней ОВ после лобэктомии и пневмонэктомии значимых различий не выявлено.

Заключение

Полученные данные позволяют сделать вывод о возможности применения выборочной лимфодиссекции в комбинированном лечении пациентов с немелкоклеточным раком легкого IIIA(N₂) стадии. Данный вариант лимфодиссекции сокращает время операции на 28 мин и позволяет снизить частоту послеоперационных осложнений. Селективная медиастинальная лимфодиссекция является операцией выбора при неплюскоклеточном раке легкого IIIA(N₂) стадии и его правосторонней локализации в условиях комбинированного лечения с применением адъювантной лучевой терапии. В то же время выполнение систематической медиастинальной лимфодиссекции при плоскоклеточном варианте опухоли достоверно увеличивает медиану безрецидивной выживаемости на 15,5 мес и общую 5-летнюю выживаемость на 27 %, а у больных с поражением левого легкого значимо увеличивает общую 5-летнюю выживаемость на 20 %.

ЛИТЕРАТУРА

1. Добродеев А.Ю., Черемисина О.В., Самцов Е.Н. и др. Комплексный диагностический подход к оценке эффективности

предоперационной химиотерапии у больных немелкоклеточным раком легкого III стадии // Сибирский онкологический журнал. 2010. № 6 (42). С. 26–31.

2. *Онкология*: национальное руководство / Под ред. В.И. Чиссова, М.И. Давыдова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 1072 с.

3. *Рак легкого* / Под ред. В.И. Чиссова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 160 с.

4. Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И., Седых С.А. Особенности диагностики и лечения рака легкого // Пульмонология. 2008. № 4. С. 5–7.

5. Цыб А.Ф., Мардынский Ю.С. *Терапевтическая радиология: руководство для врачей*. М.: ООО «МК», 2010. 252 с.

6. Darling G.E., Allen M.S., Decker P.A. et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2011. Vol. 141 (3). P. 662–670.

7. Lardinois D., De Leyn P., Van Schil P. et al. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2006. Vol. 30 (5). P. 787–792.

Поступила 10.07.13