

Віддалені результати хірургічного лікування хворих з ранніми стадіями недрібноклітинного раку легені

О. П. Колеснік^{1,2}, А. І. Шевченко¹, А. В. Каджоян¹, О. М. Левик¹, В. О. Кузьменко¹

¹Запорізький державний медичний університет,
²Запорізький обласний клінічний онкологічний диспансер

Remote results of surgical treatment of patients with early stages on non-small cell lung cancer

O. P. Kolesnik^{1,2}, A. I. Shevchenko¹, A. V. Kadzhoian¹, O. M. Levyk¹, V. O. Kuzmenko¹

¹Zaporizhzhya State Medical University,
²Zaporizhzhya Regional Clinical Oncological Dispensary

Реферат

Мета. Оцінити ефективність повної систематичної медіастинальної лімфодисекції (ПМЛД) у пацієнтів з ранніми стадіями недрібноклітинного раку легені (НДКРЛ).

Матеріали і методи. Оперовані 254 хворі з НДКРЛ I, II стадій. Повна дисекція лімфатичних вузлів (ЛВ) середостіння (N2) виконана у 81 пацієнта. Втручання полягало у видаленні ЛВ з боку пухлини: праворуч – усіх паратрахеальних, біфуркаційних, паразофагеальних ЛВ і легеневої зв'язки. Ліворуч паратрахеальні ЛВ не видаляли, але обов'язково виконували дисекцію ЛВ аортального вікна.

Результати. Дослідженням виявлено, що виконання ПМЛД збільшувало загальну 5-річну виживаність хворих з раком легені I стадії ($p = 0,02$). Виконання ПМЛД у хворих з НДКРЛ під час пульмонектомії у 3,4 разу збільшувало загальну 5-річну виживаність пацієнтів ($p < 0,001$). Призначення ад'ювантної поліхіміотерапії (АПХТ) пацієнтам з НДКРЛ II стадії, яким виконували неповну медіастинальну лімфодисекцію (НМЛД), статистично достовірно збільшувало 5-річну виживаність пацієнтів.

Висновки. Виконання ПМЛД значно збільшує 5-річну виживаність пацієнтів з ранніми стадіями НДКРЛ.

Ключові слова: недрібноклітинний рак легені; ранні стадії; хірургічне лікування; лімфодисекція; виживаність.

Abstract

Objective. To estimate efficacy of complete systematic mediastinal lymphodissection (CSMLD) in patients, suffering early stages of a non-small cell lung cancer (NSCLC).

Materials and methods. There were operated 254 patients with NSCLC Stages I, II. Complete dissection of lymphatic nodes (LN) of mediastinum (N2) was performed in 81 patients. The procedure consisted of the lymph nodes excision from the tumor site: from the right side – all paratracheal, bifurcational, paraesophageal LN and those, belonging to pulmonary ligament. From the left side – paratracheal LN were not removed, but dissection of the aortal window LN were done obligatorily.

Results. In the investigation there was established, that conduction of CSMLD have enhanced general 5-year survival in patients, suffering pulmonary cancer Stage I ($p = 0.02$). CSMLD conduction in patients with NSCLC during pulmonectomy in 3.4 times have enhanced their general 5-year survival ($p < 0.001$). Administration of adjuvant polychemotherapy in patients, suffering NSCLC Stage II, to whom incomplete mediastinal lymphodissection performed, lead to their statistically trustworthy enhanced 5-year survival.

Conclusion. The CSMLD conduction enhances 5-year survival of patients, suffering early stages of NSCLC.

Keywords: non-small cell lung cancer; early stages; surgical treatment; lymphodissection; survival.

Рак легені на ранніх стадіях діагностують лише у 20 – 30% хворих [1]. Повне одужання можливе лише у разі застосування хірургічного методу лікування [2], який на сьогодні має два важливі аспекти: видалення паренхіми легені з пухлиною і видалення ЛВ середостіння.

Мета дослідження: визначення ефективності ПМЛД шляхом оцінювання віддалених результатів лікування хворих з НДКРЛ I, II стадій.

Матеріали і методи дослідження

У торакальному відділенні Запорізького обласного клінічного онкологічного диспансеру з 2008 по 2016 р. проведено лікування 254 хворим з НДКРЛ I, II стадій (див.

таблицю). Пацієнтів чоловічої статі було 213 (83,9%), жіночої – 41 (16,1%). Співвідношення кількості чоловіків до жінок становило 5,2:1. Вік пацієнтів від 34 до 77 років, в середньому – $(60,7 \pm 8,1)$ року. НДКРЛ I стадії діагностовано у 132 (52,0%) пацієнтів, НДКРЛ II стадії – у 122 (48,0%).

Усім 254 хворим з НДКРЛ проведено хірургічне лікування, 101 пацієнту – комплексне лікування, що складалося з операції та АПХТ. Хірургічне лікування полягало у виконанні лобектомії – у 160 (63,0%) пацієнтів та пульмонектомії – у 94 (37,0%). У 173 пацієнтів виконана НМЛД, у 81 – ПМЛД. Повна дисекція ЛВ середостіння (N2) включала видалення ЛВ з боку пухлини: пра-

Характеристика хворих, включених у дослідження

Стадія	Кількість хворих				Клініко-анатомічна форма раку					
	чоловіків		жінок		всього		центральный		периферичний	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
I	112	44,1	20	7,9	132	52,4	51	20,1	81	31,9
IA T1AN0M0, T1BN0M0	24	9,4	6	2,4	30	11,8	5	2,0	25	9,8
IB T2AN0M0	88	35,0	14	5,5	102	40,6	46	18,1	56	22,0
II	101	39,8	21	8,3	122	48,0	50	19,7	72	28,3
IIA	68	26,8	14	5,5	82	32,3	34	13,4	48	18,9
T1AN1M0, T1BN1M0, T2A N1M0 TN1M0	32	12,6	12	4,7	44	17,3	17	6,7	27	10,6
T2BN0M0	36	14,2	2	0,8	38	15,0	17	6,7	21	8,3
IIB	33	13,0	7	2,8	40	15,7	16	6,3	24	9,4
T2BN1M0	22	8,7	7	2,8	29	11,4	11	4,3	18	7,1
T3N0M0	11	4,3	–	–	11	4,3	5	2,0	6	2,4
Разом ...	213	83,9	41	16,1	254	100	101	39,8	153	60,2

воруч – усіх паратрахеальних ЛВ від підключичних судин до трахеобронхіального кута (4–й колектор), усіх біфуркаційних і параезофагеальних ЛВ, розташованих у просторі між головними бронхами, перикардом, стравоходом і нижньою легеневою веною (7–й та 8–й колектори), а також усіх ЛВ легеневої зв'язки (9–й колектор). Ліворуч ПМЛД була обмежена ЛВ аортального вікна (5–й та 6–й колектори), біфуркаційними, параезофагеальними ЛВ і ЛВ легеневої зв'язки (7, 8, 9–й колектори відповідно). Крім того, як при операціях з правого, так і при операціях з лівого боку видаляли ЛВ категорії N1 (10 – 14 колектори). У дослідженні використана класифікація медіастинальних ЛВ Міжнародної асоціації з вивчення раку легень (IASLC) 2009 року [3].

На підставі даних гістологічного дослідження операційного матеріалу у 149 (58,7 ± 3,1)% хворих діагностовано плоскоклітинний рак легені, у 91 (35,8 ± 3,0)% – аденокарциному, у 7 (2,8 ± 1,0)% – крупноклітинний рак, у 7 (2,8 ± 1,0)% – змішані форми НДКРЛ.

Використана така схема АПХТ: внутрішньовенне введення цисплатину в дозі 80 мг/м² в 1–шу добу та етопозиду в дозі 120 мг/м² в 1 – 3–тю добу циклу. Тривалість циклу – 21 доба. Всього призначали три цикли АПХТ. Площу поверхні тіла розраховували за формулою Мостлера.

Вживаність хворих оцінювали за методикою Каплана–Мейера. Для статистичного аналізу результатів дослідження використовували програми Statistica 6.0, SPSS 17.0.

Результати

Загальна 5–річна виживаність хворих з I, II стадіями НДКРЛ, включених у дослідження, становила (48,6 ± 3,4)%, причому при раку легені I стадії цей показник дорівнював (61,4 ± 4,6)%, а при раку легені II стадії – (34,8 ± 4,6)% (p=0,00001).

Аналіз впливу виконаної лімфодисекції у загальній когорті пацієнтів з I, II стадіями НДКРЛ показав, що загаль-

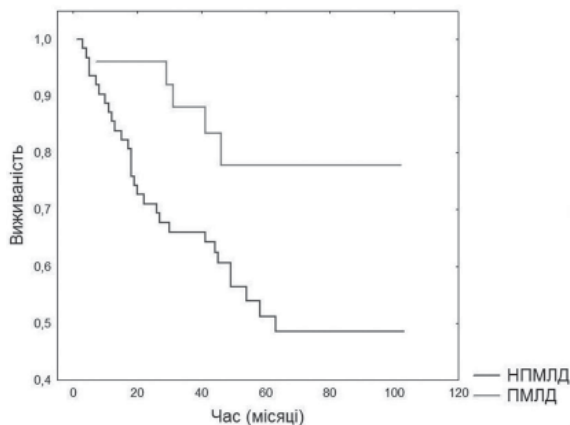


Рис. 1.

Загальна 5–річна виживаність хворих з I стадією НДКРЛ в залежності від обсягу виконаної лімфодисекції.

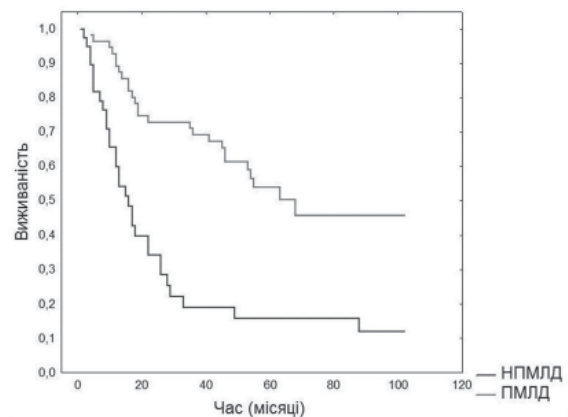


Рис. 2.

Загальна 5–річна виживаність хворих з НДКРЛ, яким виконано пупломонектомію, в залежності від обсягу лімфодисекції.

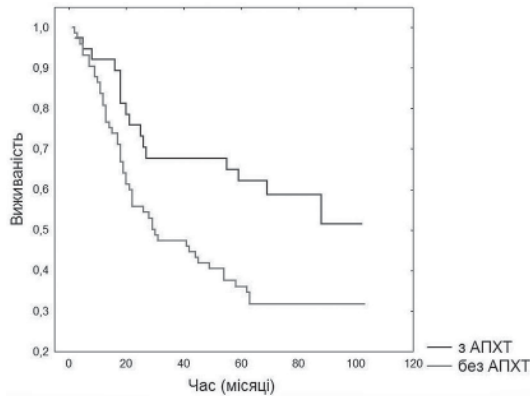


Рис. 3.

Загальна 5-річна виживаність хворих з НДКРЛ, яким виконували НПМЛД, в залежності від проведення АПХТ.

на 5-річна виживаність пацієнтів, яким не виконували ПМЛД, становила $(42,4 \pm 5,3)\%$, пацієнтів, яким виконували ПМЛД, – $(57,7 \pm 8,0)\%$ ($p=0,06$).

Оцінювали також виживаність в залежності від обсягу лімфодисекції при різних стадіях НДКРЛ. Визначено, що у хворих з раком легені I стадії виконання ПМЛД збільшувало загальну 5-річну виживаність до $(77,8 \pm 8,9)\%$. При виконанні НПМЛД цей показник дорівнював $(57,9 \pm 5,6)\%$ ($p = 0,02$) (рис. 1).

Виконання ПМЛД у хворих з раком легені II стадії статистично значуще не впливало на виживаність пацієнтів. Загальна 5-річна виживаність пацієнтів, яким не виконували ПМЛД, дорівнювала $(28,4 \pm 7,7)\%$, а пацієнтів, яким виконували ПМЛД, – $(34,5 \pm 11,2)\%$ ($p = 0,3$). Отримані результати, найімовірніше, обумовлені невеликою кількістю хворих в аналізованих групах.

Оцінка впливу обсягу виконаної операції у загальній когорті пацієнтів показала, що після виконання лобектомії загальна 5-річна виживаність становила $(54,3 \pm 4,3)\%$, пульмонектомії – $(39,1 \pm 5,3)\%$ ($p = 0,03$). Після лобектомії без ПМЛД загальна 5-річна виживаність пацієнтів сягала $(55,1 \pm 5,2)\%$, після лобектомії з ПМЛД вона становила $(34,3 \pm 11,9)\%$, однак різниця між цими показниками виживаності виявилася статистично незначущою ($p = 0,1$) через невелику кількість хворих у порівнюваних групах.

Водночас у хворих з раком легені, яким виконали пульмонектомію, показники загальної 5-річної виживаності достовірно відрізнялися в залежності від обсягу лімфодисекції ($p = 0,00006$). Після пульмонектомії з НПМЛД загальна 5-річна виживаність пацієнтів дорівнювала $(15,8 \pm 6,3)\%$, після пульмонектомії з ПМЛД – $(53,6 \pm 7,1)\%$ (рис. 2).

Окрім обсягу хірургічного втручання, на виживаність хворих з НДКРЛ також впливало проведення ад'ювантного лікування.

У загальній групі хворих з раком легені I, II стадій проведення АПХТ статично значуще не впливало на загальну 5-річну виживаність: $(46,3 \pm 4,4)\%$ – без АПХТ і $(52,1 \pm 5,4)\%$ – з АПХТ ($p = 0,2$). Статистично значущої різниці між показниками виживаності хворих з НДКРЛ I стадії в залежності від проведення ад'ювантного лікування не виявлено. Загальна 5-річна виживаність хворих з додатковим післяопераційним хімотерапевтичним лікуванням і без становила відповідно $(56,4 \pm 4,5)$ та $(58,5 \pm 5,7)\%$

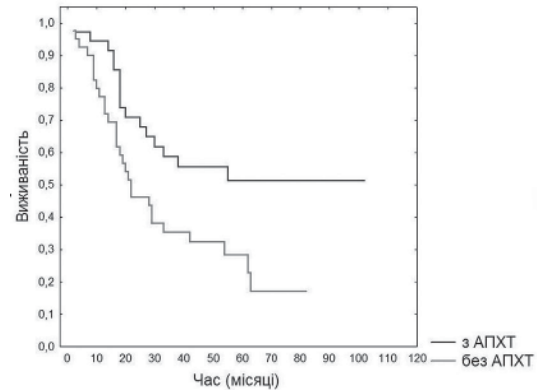


Рис. 4.

Загальна 5-річна виживаність хворих з НДКРЛ II стадії, яким виконували НПМЛД, в залежності від проведення АПХТ.

($p = 0,57$). На відміну від пацієнтів з I стадією НДКРЛ, у пацієнтів з II стадією НДКРЛ виявлено статистично значуще збільшення загальної 5-річної виживаності у разі проведення АПХТ – $(41,4 \pm 6,9)\%$ і без післяопераційної хімотерапії – $(28,5 \pm 6,1)\%$ ($p = 0,02$).

У хворих з раком легені I, II стадій, яким виконували НПМЛД, проведення АПХТ сприяло збільшенню загальної 5-річної виживаності з $(42,4 \pm 5,3)$ до $(59,5 \pm 6,9)\%$ ($p = 0,008$) (рис. 3). У хворих з раком легені I стадії, яким не виконували ПМЛД, після проведення АПХТ збільшувалась загальна 5-річна виживаність, але показники не були статистично значущими. У пацієнтів, яким проводили АПХТ, 5-річна виживаність становила $(71,7 \pm 10,0)\%$, у пацієнтів, яким не проводили АПХТ, – $(51,2 \pm 6,9)\%$ ($p = 0,13$).

У хворих з раком легені II стадії, яким не виконували ПМЛД, проведення АПХТ збільшувало загальну 5-річну виживаність до $(51,3 \pm 8,9)\%$. У хворих, яким АПХТ не проводили, цей показник становив $(28,4 \pm 7,7)\%$ ($p = 0,01$) (рис. 4).

У разі проведення АПХТ хворим з раком легені I, II стадій, яким виконували ПМЛД, не спостерігалось статистично значущого покращення виживаності ($p = 0,1$).

Проведення АПХТ пацієнтам після виконання пульмонектомії та НПМЛД збільшувало загальну 5-річну виживаність. У групі хворих з НДКРЛ, яким проводили АПХТ, загальна 5-річна виживаність становила $(61,4 \pm 15,3)\%$. Усі 25 хворих, яким не проводили АПХТ, померли від прогресування захворювання впродовж 49 міс ($p=0,0004$).

Аналіз впливу гістологічної форми пухлини на виживаність пацієнтів виявив, що при плоскоклітинному раку 5-річна виживаність становила $(59,7 \pm 4,4)\%$, аденокарциномі – $(40,2 \pm 5,2)\%$ ($p = 0,03$). У хворих з плоскоклітинним раком легені, яким не виконували ПМЛД, загальна 5-річна виживаність становила $(41,2 \pm 7,0)\%$, у хворих, яким виконували ПМЛД, – $(61,5 \pm 9,2)\%$ ($p=0,025$). Така різниця показників виживаності, можливо пов'язана з більш агресивним лімфогенним метастазуванням плоскоклітинного раку легені. У хворих з аденокарциномою легені виконання ПМЛД не приводило до збільшення виживаності – $(57,1 \pm 14,6)\%$ порівняно з $(37,8 \pm 8,7)\%$ у пацієнтів, яким не виконували ПМЛД ($p=0,50$).

Шляхом аналізу впливу гендерного фактора на виживаність хворих з НДКРЛ виявлено, що у чоловіків з I, II

стадіями захворювання, яким не виконували ПМЛД, загальна 5-річна виживаність становила $(39,7 \pm 5,6)\%$, у разі виконання ПМЛД – $(58,4 \pm 8,7)\%$ ($p = 0,05$). У жінок з I, II стадіями НДКРЛ виконання середостінної лімфодисекції не збільшувало ефективності лікування ($p = 0,76$).

Післяопераційні ускладнення виникли у 30 (19,7%) хворих, причому у 6 (3,9%) – два та більше ускладнень. Загалом було 37 ускладнень. У хворих, яким виконували пульмонектомію, ускладнення виникали частіше у порівнянні з хворими, яким виконували лобектомію, – відповідно 15,1 та 9,2%. У хворих після виконання ПМЛД іноді з'являлася осиплість голосу внаслідок пошкодження *p. laryngeus recurrens*, чого не було у пацієнтів, яким виконували НПМЛД.

Обговорення

Медіастинальна лімфодисекція є одним із ключових елементів оперативного втручання на ранніх стадіях НДКРЛ, оскільки виконання даного етапу операції дає можливість чітко стадіювати процес і вибрати найбільш ефективну тактику післяопераційного лікування [4]. В останніх міжнародних консенсусах з лікування хворих з НДКРЛ немає чітких даних щодо обсягу виконання лімфодисекції [5, 6]. Деякі хірурги рекомендують виконувати селективну дисекцію ЛВ середостіння [7, 8]. F. Ishiguro і співавтори повідомили, що виконання НПМЛД не приводило до зменшення загальної 5-річної виживаності хворих: (76,0% – при виконанні, 71,9% – без виконання) [7]. Однак за даними інших авторів у разі виконання ПМЛД значно збільшувалась виживаність хворих з НДКРЛ II, III стадій [4, 9, 10, 11]. За отриманими нами даними виконання ПМЛД приводило до збільшення виживаності хворих із I стадією НДКРЛ, однак значно не впливало на виживаність хворих з II стадією НДКРЛ. Водночас у пацієнтів з II стадією НДКРЛ, яким виконували НПМЛД, спостерігали значне збільшення виживаності у разі проведення АПХТ, чого не було у пацієнтів, яким виконували ПМЛД. Це пов'язано з видаленням ЛВ з мікрометастазами [12]. Пацієнти після лобектомії жили довше, ніж пацієнти після пульмонектомії. Однак після пульмонектомії з виконанням ПМЛД виживаність пацієнтів значно збільшується, тоді як після виконання НПМЛД збільшення виживаності спостерігали тільки у разі додаткового проведення АПХТ. Також відмічено вищу виживаність пацієнтів при плоскоклітинному варіанті НДКРЛ і чіткий позитивний вплив проведення ПМЛД на цей показник у даній групі пацієнтів.

Висновки

Виконання ПМЛД є невід'ємним елементом хірургічного лікування НДКРЛ I, II стадій, оскільки значно покращує прогноз та збільшує виживаність цих хворих.

References

1. Jemal A, Siegel R, Ward E, Hao Y, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2009. *CA Cancer J Clin.* 2009 Jul–Aug; 59(4):225–49.
2. Howington JA, Blum MG, Chang AC, Balekian AA, Murthy SC. Treatment of stage I and II non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013 May; 143(5):278–313.
3. Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P, et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: A Proposal for a New International Lymph Node Map in the Forthcoming Seventh Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol.* 2009 May; 4(5):568–77.
4. De Giacomo T, Venuta F, Rendina EA. Role of lymphadenectomy in the treatment of clinical stage I non-small cell lung cancer. *Thorac. Surg. Clin.* 2007 May; 17(2):217–21.
5. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Non-small cell lung cancer [Internet]. National Comprehensive Cancer Network, January 18, 2017: Proceedings. – Mode of access: WWW. URL: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf. – Last access: 2017. – Title from the screen.
6. Vansteenkiste J, Crinò L, Doooms C, Douillard JY, Faivre-Finn C, Lim E, et al. 2nd ESMO Consensus Conference on Lung Cancer: early-stage non-small-cell lung cancer consensus on diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2014 Aug; 25(8):1462–74.
7. Ishiguro F, Matsuo K, Fukui T, Mori S, Hatooka S, Mitsudomi T. Effect of selective lymph node dissection based on patterns of lobe-specific lymph node metastases on patient outcome in patients with resectable non-small cell lung cancer: A large-scale retrospective cohort study applying a propensity score. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010 Apr; 139(4):1001–6.
8. Sugi K, Kobayashi S, Yagi R, Matsuoka T. Usefulness of sentinel lymph node biopsy for the detection of lymph node micrometastasis in early lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008 Oct; 7(5):913–5.
9. Hughes MJ, Chowdhry MF, Woolley SM, Walker WS. In patients undergoing lung resection for non-small cell lung cancer, is lymph node dissection or sampling superior? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2011 Sep; 13(3):311–5.
10. Toker A, Tanju S, Ziyade S, Kaya S, Erus S, Ozkan B, et al. Alternative paratracheal lymph node dissection in left-sided hilar lung cancer patients: comparing the number of lymph nodes dissected to the number of lymph nodes dissected in right-sided mediastinal dissections. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2011 Jun; 39(6):974–80.
11. Verhagen AF, Schoenmakers MC, Barendregt W, Smit H, van Boven WJ, Looijen M, et al. Completeness of lung cancer surgery: is mediastinal dissection common practice? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2012 Apr; 41(4):834–8.
12. Passlick B, Kubuschock B, Siemel W, Thetter O, Pantel K, Izbicki JR. Mediastinal lymphadenectomy in non-small cell lung cancer: effectiveness in patients with or without nodal micrometastases – results of a preliminary study. *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 2002 March 1; 21(3):520–26.