

П.К. Яблонский^{1,2,3}, А.С. Петров^{1,2}, И.Ю. Земцова¹, М.А. Атюков²

Отдаленные результаты хирургического лечения больных немелкоклеточным раком легкого при pN0-N1

¹СПбГУ, медицинский факультет, кафедра госпитальной хирургии,
²СПб ГБУЗ «ГМПБ №2»,
³ФГБУ «СПб НИИ Фтизиопульмонологии» МЗ РФ,
Санкт-Петербург

В работе проанализированы факторы, определяющие отдаленные результаты хирургического лечения больных немелкоклеточным раком легкого без признаков метастатического поражения медиастинальных лимфоузлов (pN0-N1). Для данной категории больных хирургический метод является первым и основным этапом противоопухолевого лечения, однако выживаемость пациентов после таких операций варьирует в широких пределах. Результаты нашего исследования показали, что наилучшие отдаленные результаты достигаются при корректном дооперационном и интраоперационном N-стадировании, низком SUV первичной опухоли, отсутствием накопления РФП в средостении при ПЭТ, а также в случае выполнения операции из торакоскопического доступа.

Ключевые слова: рак легкого, хирургическое лечение, видеомедиастиноскопия, ПЭТ, стадирование

Введение

Рак легкого является одной из ведущих причин смертности во всем мире [3,5]. Хирургическое вмешательство, по мнению многих авторов, является основным методом лечения больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) при I-II стадиях заболевания [9]. Выживаемость больных после операции варьирует в широких пределах, составляя 50-80% при N0 и 30-50% при N1 стадии [10, 13]. Оказалось, что помимо стандартных прогностических факторов (стадия опухоли, возраст, сопутствующая патология), существенное влияние на выживаемость оперированных больных могут оказывать корректность дооперационного стадирования больных, способы оценки лимфоузлов средостения в ходе хирургического вмешательства (систематическая лимфодиссекция, сэмплинг и т.д.); данные позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ) [1,2,4,6,15]. При этом, в подавляющем большинстве клиник, занимающихся лечением рака легкого, до сих пор «сдержанно» относятся к существующим возможностям предоперационного

N-стадирования рака легкого. Представляло интерес изучить зависимость исходов хирургического лечения больных немелкоклеточным раком легкого N-0-1 стадии, как от корректности дооперационного обследования больных, так и от особенностей хирургического вмешательства.

Материал и методы

В сплошное ретроспективное исследование были включены материалы обследования, лечения и длительного динамического наблюдения 337 пациентов с диагнозом I и II стадии НМРЛ, находившихся на лечении в Центре Интенсивной Пульмонологии и Торакальной Хирургии СПб ГБУЗ ГМПБ №2 с октября 2003 по декабрь 2014 года, признанных функционально операбельными и потенциально резектабельными по данным методов предоперационного обследования. В группе представлено 270 мужчин (80%) и 67 женщин (20%). Средний возраст пациентов составил 63±9 лет. Центральная и периферическая формы рака встречались с частотой 41% и 59% соответственно.

Для оценки первичной опухоли в легком и степени распространенности метастатического процесса использовались различные методы неинвазивного стадирования (КТ, ПЭТ, ПЭТ-КТ). В качестве инвазивного *N-стадирования* пациентам выполнялась видеомедиастиноскопия с использованием видеомедиастиноскопа Storz со встроенной видеотехникой и каналом для инструментов. У 203 больных предоперационное N-стадирование соответствовало алгоритму (рис.1), принятому в ЦИПиТХ в 2008 году и подразумевающего широкое использование видеомедиастиноскопии в качестве «золотого стандарта» [1].

Хирургическое лечение пациентов включало в себя два этапа: анатомическую резекцию легкого в минимальном объеме лобэктомии и лимфодиссекцию. У большей части больных была выполнена лобэктомия (71%), пневмонэктомия проведена 20% больным, билобэктомия произведена у 9% пациентов. У 88% больных операции были выполнены из торакотомного доступа, торакоскопический доступ использовался у 12% пациентов. Все больные после операции наблюдались онкологом по месту жительства и в ЦИПиТХ; отдаленные результаты лечения были проанализированы у 270 из 309 выписанных больных.

Статистический анализ. Статистическая обработка материала выполнялась с использованием программного пакета для обработки информации SPSS (версия 21). Общая выживаемость больных оценивалась методом Каплана-Мейера. Для сравнения порядковых переменных использовались непараметрические критерии Манна-Уитни (для 2-х выборок) и Краскала-Уоллиса (для 3-х и более выборок), достоверными считались различия с уровнем значимости (p) < 0,05. Для факторного анализа и оценки риска раннего наступления события использовался регрессионный анализ Кокса.

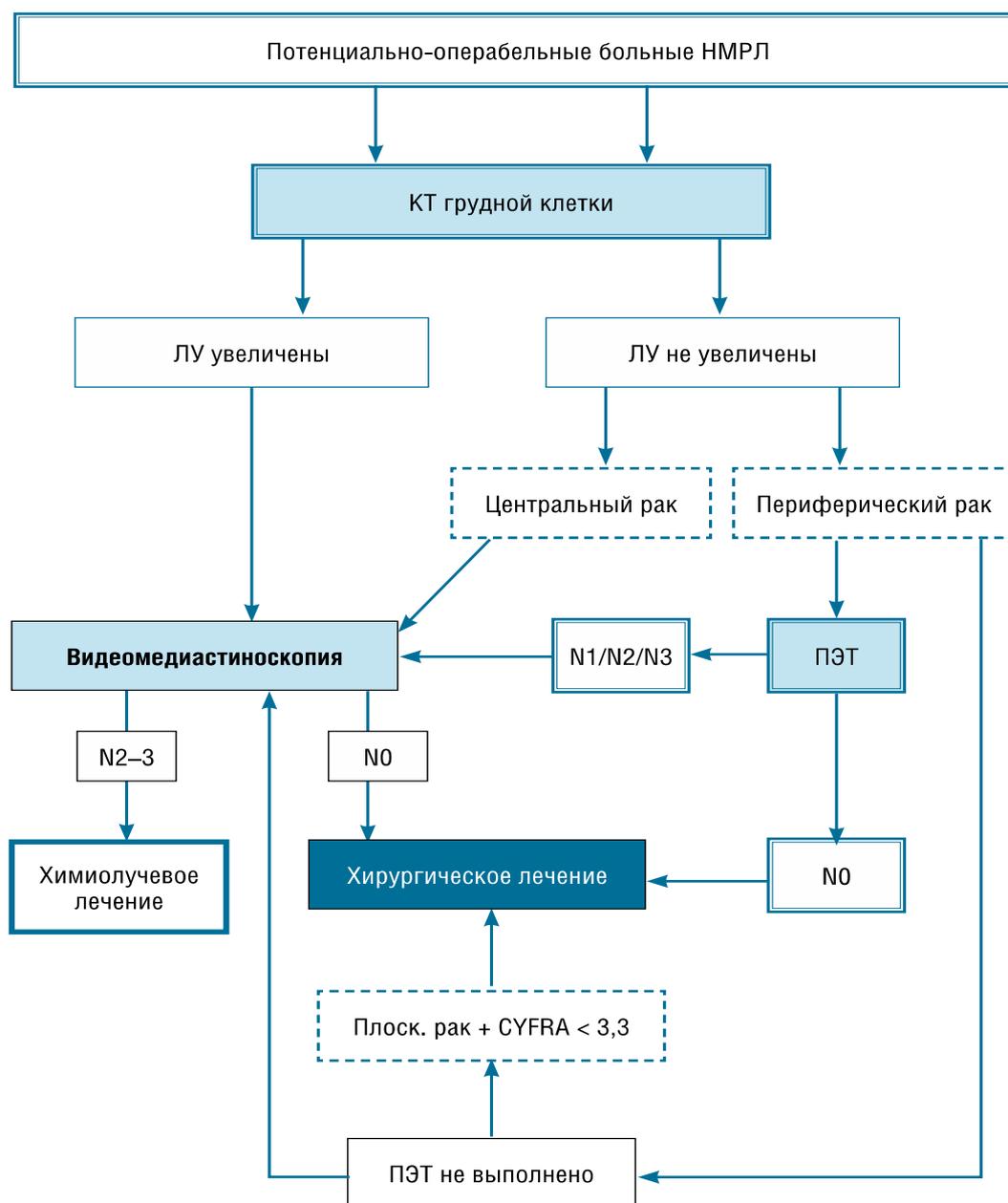


Рис 1. Алгоритм предоперационного N-стадирования НМРЛ

Результаты и обсуждение

При анализе отдаленных результатов в зависимости от N стадии было выявлено, что 5-летняя выживаемость пациентов с pN0 (n=208) и pN1 (n=62) стадиями составляет 50% и 34% соответственно (табл. 1).

Таблица 1. Отдаленные результаты хирургического лечения больных НМРЛ при N0 и N1 стадиях

Выживаемость \ N стадия	N0	N1
1 год	90%	76%
2 года	75%	58%
5 лет	50%	34%
Медиана (мес)	60	32

Отдаленные результаты хирургического лечения больных, стадированных по алгоритму, предложенному в ЦИПиТХ, оказались достоверно выше выживаемости пациентов, у которых данный алгоритм соблюден не был (рис. 2). При этом, 5-летняя выживаемость и медиана выживаемости корректно стадированных больных (n=175) составили 60% и 78 месяцев против 33% и 44 месяцев у пациентов, стадированных не по алгоритму (n=105). При этом данные группы были сопоставимы по полу, возрасту, гистологическому типу и T стадии опухоли (табл. 2) Кроме того, при регрессионном анализе была выявлена прогностическая значимость соблюдения алгоритма предоперационного стадирования (p<0,05; OR=2,8).



Рис. 2. Отдаленные результаты хирургического лечения больных в зависимости от соблюдения алгоритма предоперационного стадирования



Рис. 3. Отдаленные результаты хирургического лечения больных с pN0-1 стадией НМРЛ в зависимости от вида хирургического доступа

Также у больных с pN0 стадией НМРЛ были выявлены достоверные различия выживаемости в зависимости от данных, полученных при ПЭТ: 2-х и 5-летняя выживаемость при SUV опухоли < 6 (n=32) составила 91% и 68% против 75% и 46% при SUV опухоли > 6 (n=33). Кроме того, была отмечена четкая зависимость между отдаленными результатами хирургического лечения и ПЭТ-признаками поражения лимфоузлов (табл. 3): повышенное накопление РФП в средостении (ложно-положительные ответы ПЭТ, cN2) у пациентов с гистологически исключенными метастазами в медиастинальных ЛУ (pN0-1) значительно ухудшало отдаленные результаты операций в сравнении с пациентами, у которых при ПЭТ накопления РФП в лимфоузлах выявлено не было (истинно-отрицательные ответы ПЭТ, cN0-1).

Также были оценены отдаленные результаты хирургического лечения больных с pN0-1 стадией НМРЛ в зависимости от вида хирургического доступа (учитывались только результаты лобэктомий): выживаемость больных после торакоскопических резекций (n=30) оказалась достоверно выше, чем при использовании то-

Таблица 2. Сопоставление групп пациентов (стадированных по алгоритму/не по алгоритму)

	По алгоритму	Не по алгоритму	P
Пол			
М	80%	78%	p>0.05
Ж	20%	22%	p>0.05
Ср.возраст	62,98,2	6310,1	p>0.05
Гистологический тип опухоли			
Аденокарцинома	27%	26%	p>0.05
Плоскокл. рак	63%	62%	p>0.05
Другие	10%	12%	p>0.05
T-стадия опухоли			
T1	14%	23%	p>0.05
T2	77%	66%	p>0.05
T3	9%	11%	p>0.05

Таблица 3. Выживаемость больных с pN0-1 стадией в зависимости результатов ПЭТ/ПЭТ-КТ

Выживаемость	cN0-1 (n=79)	cN2 (n=12)
1 год	97%	100%
2 года	88%	50%
5 лет	54%	33%
Медиана	-	22,5

ракотомного доступа (n=140), а 2-х и 5-летняя выживаемость в данных группах составила 88% и 66% против 74% и 47% соответственно (рис. 3). Группы сравнения были сопоставимы по основным параметрам, в группе ВТС-лобэкотмий отмечена тенденция к большему числу женщин и аденокарцином (табл. 4).

Таблица 4. Сопоставление групп пациентов, оперированных из различных доступов

	ВТС доступ	Торакотомия	P
Пол			
Мужчины	62%	85%	p>0.05
Женщины	38%	15%	p>0.05
Ср.возраст	66,3±6,8	62,5±9,1	p>0.05
Гистологический тип опухоли			
Аденокарцинома	47%	27%	p>0.05
Плоскокл. рак	39%	63%	p>0.05
Другие	14%	10%	p>0.05
T-стадия опухоли			
T1	19%	18%	p>0.05
T2	68%	71%	p>0.05
T3	13%	11%	p>0.05

На основании количества исследованных групп ЛУ средостения при видеомедиастиноскопии и интраоперационной лимфодиссекции, пациенты с N0 и N1 стадией НМРЛ были разделены на три группы (из данного анализа были исключены пациенты с T3/T4) (табл. 3). У изучаемой категории пациентов были проанализированы отдаленные результаты, при этом, 5-летняя выживаемость больных с наибольшим количеством исследованных групп ЛУ составила 66% против 35% при исследовании менее 3-х групп (табл. 5), а медиана выживаемости - 79 месяцев против 45 месяцев, соответственно.

Таблица 5. Выживаемость больных в зависимости от количества исследованных групп ЛУ при видеомедиастиноскопии и лимфодиссекции при N0 и N1 стадиях НМРЛ

Кол-во групп ЛУ	<3 (n=104)	4-5 (n=70)	>6 (n=62)
Выживаемость			
1 год	96%	83%	92%
2 года	83%	72%	70%
5 лет	35%	54%	66%

Многими авторами отмечено, что важнейшую роль на пути улучшения результатов хирургического лечения играет точное определение стадии заболевания, которое достигается путем тщательной оценки состояния внутригрудных лимфатических узлов [6,12]. Так, 5-летняя выживаемость при N0 и N1 стадиях, по нашим данным, составила 50% и 34% соответственно. Полученные результаты соотносятся с данными литературы и подтверждают определяющую роль N стадии в прогнозе оперированных больных НМРЛ [1,14].

Точное определение N стадии на этапе предоперационного стадирования является ключевым моментом при выборе оптимальной тактики лечения, так как хирургическое вмешательство является первым и основным методом лечения больных лишь при N0 и N1 стадиях [9]. В нашем исследовании было выявлено, что накопленные РФП в ЛУ средостения у больных с pN0-1 стадией является неблагоприятным признаком в отношении прогноза заболевания. Схожие закономерности отметили Shin K.M. et al. [15], которые показали, что выживаемость больных с истинно-положительными или ложно-положительными ответами по ПЭТ была хуже, чем при истинно-отрицательных ответах.

Анализ отдаленных результатов в зависимости от соблюдения алгоритма предоперационного определения N стадии, принятого в ЦИПИТХ и во многом соответствующего рекомендациям ESTS [10] показал, что выживаемость корректно стадированных больных значительно превосходила отдаленные результаты пациентов, у которых данный алгоритм не был соблюден.

Для оперированных больных с pN0-1 важнейшим аспектом являются не только данные предоперационного стадирования, но и результаты интраоперационной оценки лимфоузлов средостения, на основании которых устанавливается окончательная N стадия, определяющая прогноз больных и необходимость адьювантного лечения. Именно поэтому принципиальным вопросом для больных с N0-1 является то, насколько надежно и аргументировано установлена окончательная N стадия. В этой связи интересными представляются полученные нами данные, свидетельствующие о том, что выживаемость больных при pN0-1 стадии с наибольшим количеством исследованных групп ЛУ средостения (6 и более) значительно превосходит отдаленные результаты пациентов, у которых исследовалось менее трех групп медиастинальных лимфоузлов. Многие авторы в своих работах отмечают необходимость выполнения систематической лимфодиссекции [12,14,16]. Кроме того, Sobin и соавторы [16] считают, что для корректного определения N стадии необходимо выполнять биопсию как минимум 6 групп регионарных ЛУ, однако, по данным литературы, интраоперационное N стадирование проводится лишь в 57,3% случаев [11,16]. Тем не менее, другие авторы придерживаются мнения, что выполнение систематической лимфодиссекции у больных с N0 и N1 стадиями (при T1 и T2 без поражения ЛУ 10, 11 групп) непосредственно не влияет на отдаленные результаты [6].

Параметры выживаемости, полученные в нашем исследовании, свидетельствуют о том, что выполнение операций при pN0-1 из торакоскопического доступа улучшает прогноз больных. Не-

смотря на статистическую значимость различий, к данной закономерности следует относиться с осторожностью, поскольку лишь у небольшой части наших больных, перенесших торакоскопические резекции прошло 5 лет с момента операции. С другой стороны, наши данные подтверждаются работами других авторов, которые отмечают, что такие преимущества торакоскопического доступа, как меньшее количество послеоперационных осложнений, быстрая послеоперационная реабилитация, лучшая визуализация во время операции, возможность более раннего проведения адъювантной химиотерапии способствует улучшению отдаленных результатов лечения [7].

Выводы

1. При pN0-1 стадии НМРЛ хирургическое лечение характеризуется наилучшими отдаленными результатами при корректном дооперационном N-стадировании с широким использованием видеомедиастиноскопии, низком SUV первичной опухоли, отсутствием накопления РФП в средостении при ПЭТ, а также в случае выполнения операции из торакоскопического доступа.

2. Выполнение систематической лимфодиссекции при N0-1 стадии НМРЛ обязательно, так как обеспечивает максимально точное и надежное N-стадирование, и, как следствие, улучшает результаты хирургического лечения у данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Видеомедиастиноскопия и др. методы N-стадирования в хирургии рака легкого / П.К. Яблонский, А.С. Петров. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 160с.
2. Левченко Е.В. Проблемы стадирования и оценки эффективности лечения НМЛР // Практическая онкология. – 2006. – Т. 7. – №. 3. – С. 138-145.
3. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Рак легкого: руководство, атлас. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 656с.
4. Тлостанова М.С., Рыжкова Д.В., Станжевский А., Петров А.С. Стандартная и двухфазная ПЭТ с 18-ФДГ в дифференциальной диагностике одиночных метаболически активных образований в легких // Лучевая диагностика и терапия. – 2010. – №3. – С. 39-43.
5. Alberg A.J. et al. Epidemiology of Lung Cancer. Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd edition: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // Chest. – 2013. – Vol. 143. – № 5. – P. 1-29.
6. Darling G.E., Allen M.S., Decker P. et al. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in patients with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the ACOSOG Z0030 Trial // The Journal of thoracic and cardiovascular surgery. – 2011. – Vol. 139. – №.5. – P. 1124-1129.
7. Denlinger C.E. et al. Lymph node evaluation in video-assisted thoracoscopic lobectomy versus lobectomy by thoracotomy // The Annals of Thoracic Surgery. – 2010. – Vol. 89. – №. 6. – P.1730-1736.

8. Detterbeck F.C., Postmus P.E., Tanoue L.T. The stage classification of lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd edition: ACCP evidence-based clinical practice guidelines // Chest. – 2013. – Vol. 143. – №5. – P.191-210.
9. Howington J.A. et al. Treatment of Stage I and II Non-small Cell Lung Cancer. Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd edition: ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines // CHEST. – 2013. – Vol. 143. – № 5. – P. 278-313.
10. Leyn P., Dooms C. et al. Revised ESTS guidelines for pre-operative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer // Eur J of Cardio-Thoracic Surgery. – 2014. – Vol. 45. – №5. – P. 787-798.
11. Little A. G. et al. Patterns of surgical care of lung cancer patients // The Annals of Thoracic Surgery. – 2005. – Vol. 80. – №6. – P. 2051-2060.
12. Ma W., Zhan Z.J. et al. Comparison of lobe-specific mediastinal lymphadenectomy versus systematic mediastinal lymphadenectomy for clinical stage T1aN0M0 non-small cell lung cancer // Journal of Cancer Research and Therapeutics. – 2013. – Vol. 9. – № 2. – P. 101-105.
13. Maeshima A.M., Tsuta K. et al. Prognostic implication of metastasis limited to segmental (level 13) and/or subsegmental (level 14) lymph nodes in patients with surgically resected non-small-cell lung cancer carcinoma and pathologic N1 lymph node status // Cancer. – 2012. – Vol. 118. – № 18. – P. 4512-4518.
14. Ou S.H., Zell J.A. Prognostic Significance of the Number of Lymph Nodes Removed at Lobectomy in Stage IA Non-small Cell Lung Cancer // J of thoracic oncology. – 2008. – Vol. 3. – № 8. – P. 880-888.
15. Shin K. M., Lee K. S., Shim Y.M. et al. FDG PET/CT and mediastinal nodal metastasis detection in stage T1 non-small cell lung cancer: prognostic implications // Korean journal of radiology. – 2008. – Vol. 9. – № 6. – P. 481-489.
16. Sobin L., Gospodarowicz M., Wittekind C. et al. International Union Against Cancer: TNM Classification of Malignant Tumors. 7-th edition. 2009. New York: Wiley-Blackwell.

Поступила в редакцию 23.05.2016 г.

*P.K.Yablonsky^{1,2,3}, A.S.Petrov^{1,2}, I.Yu.Zemtsova¹,
M.A.Atyukov²*

Long-term results of surgical treatment of patients with pN0-N1 non-small cell lung cancer

¹St. Petersburg State University, Medical Faculty,
Chair of Hospital Surgery

²City multidisciplinary hospital №2

³St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology
St. Petersburg

This paper analyzes the factors that determine long-term results of surgical treatment of patients with non-small cell lung cancer without evidence of metastatic involvement of mediastinal lymph nodes (pN0-N1). For these patients a surgical method is the first and basic step in treatment but a survival rate of patients after such operations varies widely. The results of our study have showed that the best long-term results are achieved with the correct preoperative and intraoperative N-staging, low SUV of a primary tumor, the lack of RFP accumulation in the mediastinum at PET as well as in case of surgery from the thoracoscopic approach.

Key words: lung cancer, surgical treatment, videomediastinoscopy, PET, staging