

УДК 616.24–006.6–089.12

ВЫПОЛНЕНИЕ ЛИМФОДИССЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ ВО ВРЕМЯ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПО ПОВОДУ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО В РАННИХ СТАДИЯХ

А. П. Колесник

Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины

LYMPH NODE DISSECTION PERFORME IN PATIENT, OPERATED FOR NON SMALL CELL LUNG CANCER IN EARLY STAGE

A. P. Kolesnik

РЕФЕРАТ

В настоящее время дискуссионным является вопрос об объеме лимфодиссекции у больных, оперированных по поводу немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ) в ранних стадиях. Целью исследования было сравнение эффективности полной систематической медиастинальной лимфодиссекции (СМЛД) и неполной (НПМЛД). Из 154 больных, которых лечили в Запорожском областном клиническом онкологическом диспансере, полная СМЛД применена у 44, НПМЛД – у 110. У пациентов при НМКРЛ в стадии T2, T3 и периферической локализации опухоли после пульмонэктомии с НПМЛД отмечены значительно худшие показатели выживаемости, чем после полной СМЛД. Независимыми прогностическими факторами являются: гистологическая форма опухоли, объем оперативного вмешательства, объем лимфодиссекции. Выполнение полной СМЛД у больных, оперированных по поводу НМКРЛ в ранних стадиях, значительно улучшает результаты лечения.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого; оперативное лечение; лимфодиссекция; прогноз.

SUMMARY

At present time volume of lymph node dissection in patients with lung cancer is discussed. The aim of study was comparison efficiency of complete and partial mediastinal lymph node dissection. In 154 patients, who treated Zaporozhye Regional Clinical Oncology Center for non small cell lung cancer in early stage, complete mediastinal lymph node dissection was done in 44, and partial – in 110. Patients with T2–T3, peripheral tumor and pneumonectomy had worth survival if partial mediastinal lymph node dissection was completed. Independent prognostic factors were histologic form of tumor, volume of operative intervention, volume of lymph node dissection. Therefore, complete mediastinal lymph node dissection increasing survival patients with early stage of lung cancer.

Key words: non small cell lung cancer; operative intervention; lymph node dissection; prognosis.

Рак легкого занимает лидирующие позиции по заболеваемости и смертности в структуре онкологических заболеваний практически во всех странах мира. В связи с этим особенно актуален вопрос выбора правильной тактики лечения пациентов. Основным методом лечения больных по поводу НМКРЛ в ранних стадиях является оперативный [1–3], один из важных элементов хирургического вмешательства – объем лимфодиссекции. В настоящее время существует несколько точек зрения относительно лимфодиссекции у пациентов при раке легкого. Так, некоторые хирурги рекомендуют выполнять селективную лимфодиссекцию средостения. Это обусловлено отсутствием четких клинических рекомендаций относительно объема лимфодиссекции, а также имеющимися данными о негативных последствиях СМЛД. По данным исследователей, СМЛД не улучшает показатели выживаемости больных при НМКРЛ [4, 5]. Другие авторы указывают, что данные относительно эффективности лимфодиссекции у больных при НМКРЛ I стадии сомнительны и разноречивы, в то время как при НМКРЛ II и III стадии выполнение СМЛД достоверно улучшает показатели выживаемости больных [6–8]. Кроме того, СМЛД может ухудшать результаты лечения пациентов без метастазов в лимфатических узлах (ЛУ), повышать риск возникновения послеоперационных осложнений, повреждения возвратных нервов [9–13].

Сторонники выполнения СМЛД указывают на улучшение результатов лечения больных по поводу НМКРЛ при выполнении операции в полном объеме [11, 13–18].

Целью исследования было сравнение эффективности полной СМЛД и НПМЛД, а также анализ клинико–морфологических факторов, влияющих на эффективность лимфодиссекции.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 154 больных, которых лечили в Запорожском областном клиническом он-

кологическом диспансере в 2008–2012 гг. Возраст больных в среднем 60,7 года (95% ДИ 59,7–61,7). Всем пациентам произведено радикальное хирургическое вмешательство в объеме лобэктомии или пульмонэктомии.

Лимфодиссекцию производили в объеме полной СМЛД (у 44) либо НПМЛД (у 110). Полная СМЛД включает такой объем оперативного вмешательства: справа удаляют все паратрахеальные ЛУ от подключичных сосудов до трахеобронхиального угла, бифуркационные и околопищеводные ЛУ, расположенные в пространстве между главными бронхами, перикардом, пищеводом и нижней легочной веной, а также все ЛУ легочной связки. Слева удаляют ЛУ аортального окна, бифуркационные, околопищеводные и ЛУ легочной связки [19]. НПМЛД считают объем лимфодиссекции, который не соответствует полной СМЛД. В настоящее время в клинике применяют только полную СМЛД.

Статистическая обработка данных проведена с использованием системы Statistica 6.0 и SPSS. Для оценки связи между клиничко–патологическими параметрами и/или метастазами использовали тест χ^2 . Показатели выживаемости анализировали с использованием метода Каплана – Майера и log–rank теста. Влияние факторов на показатели выживаемости оце-

нивали с помощью кокс–регрессии. Статистически значимым считали $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В табл. 1 приведены данные о связи показателей выживаемости больных, у которых выполнена полная СМЛД или НПМЛД, с различными клиничко–морфологическими факторами у больных при НМКРЛ в ранних стадиях. У больных, которым выполнена полная СМЛД, клиничко–морфологические факторы значимо не влияли на показатели выживаемости, у пациентов, которым произведена НПМЛД, отмечено ухудшение показателей выживаемости при НМКРЛ в стадии Т2, Т3, периферической локализации опухоли, а также выполнении пульмонэктомии.

Таким образом, выполнение полной СМЛД позволяет избежать негативного влияния указанных клиничко–морфологических факторов на прогноз, что, вероятно, обусловлено удалением ЛУ со скрытыми метастазами.

В целях установления прогностической значимости каждого клиничко–морфологического фактора проведен анализ кокс–регрессионной модели (табл. 2).

Наиболее значимыми в прогностическом отношении по данным многофакторного анализа были гис-

Таблица 1. Зависимость клиничко–морфологических факторов от эффективности лимфодиссекции у больных при НМКРЛ в ранних стадиях

Показатель	Полная СМЛД		P	НПМЛД		P
	выжили (n=37)	умерли (n=7)		выжили (n=64)	умерли (n=46)	
Возраст, лет						
36–59	20	4	0,90	25	22	0,62
60–74	16	3		38	23	
75–89	1	0		1	1	
Пол						
мужчины	32	5	0,30	50	40	0,18
женщины	5	2		14	6	
Гистология						
неплоскоклеточный	10	5	0,36	29	20	0,50
плоскоклеточный	27	2		35	26	
Дифференцировка опухоли						
G1	6	2	0,73	18	11	0,82
G2	24	4		31	25	
G3	7	1		15	10	
pT						
T1	6	0	0,45	11	4	0,03
T2	30	7		53	38	
T3	1	0		0	4	
pN						
N0	30	3	0,5	56	35	0,09
N1	7	4		8	11	
Локализация						
периферический	18	3	0,55	14	20	0,014
центральный	19	4		50	26	
Размер опухоли, см						
3 и более	9	0	0,17	18	9	0,21
до 3	28	7		46	37	
Объем оперативного вмешательства						
лобэктомия	12	2	0,6	60	25	0,0001
пульмонэктомия	25	5		4	21	

Таблица 2. Прогностическое значение клиничко-морфологических характеристик у больных при НМКРЛ в ранних стадиях без АПХТ

Фактор	Категория	Относительный риск	P
Возраст, лет	от 42 до 77	0,51	0,6
Пол	м ж	-0,81	0,41
Гистология	Плоскоклеточный или непласко клеточный рак	-2,2	0,02
G	G1 или G2	-0,2	0,84
T	T1 или T2-3	-0,04	0,96
N	N0 или N1	-0,68	0,49
Локализация	Центральный или периферический	0,46	0,64
Размер опухоли, см	От 1,5 до 14	-0,04	0,96
Операция	Лобэктомия или пульмонэктомия	3,1	0,002
Лимфодиссекция	Полная СМЛД или НПМЛД	-3,4	0,0006

тологическая форма опухоли, объем оперативного вмешательства, объем лимфодиссекции.

По результатам моновариантного анализа подтверждено значимое влияние объема лимфодиссекции на показатели выживаемости больных при НМКРЛ в ранних стадиях ($\log\text{-rank}=0,009$). У пациентов, которым произведена полная СМЛД, медиана выживания не достигнута, у больных после НПМЛД медиана выживания составила 45,9 мес.

На основании проведенного анализа можно сделать вывод, что у больных при НМКРЛ в ранних стадиях выполнение полной СМЛД должно быть стандартной процедурой. Это обусловлено значительным улучшением показателей выживаемости больных по сравнению с таковыми после НПМЛД.

В настоящее время полную СМЛД применяют не во всех клиниках. Это обусловлено отсутствием четких клинических рекомендаций по поводу объема лимфодиссекции, а также данными о негативных последствиях полной СМЛД. При выполнении полной СМЛД у 625 больных и НПМЛД — у 147 показатели пятилетней выживаемости составили соответственно 76 и 71,9%, то есть НПМЛД не ухудшала результаты лечения больных по поводу НМКРЛ [4]. Отмечено влияние возраста на эффективность лимфодиссекции. У пациентов в возрасте старше 70 лет и диаметре опухоли менее 2 см полная СМЛД не улучшала показатели выживаемости в течение 3 лет по сравнению с таковыми после НПМЛД — соответственно 81,3 и 77,5% [20, 21]. По данным литературы, полная СМЛД не влияет на показатели общей выживаемости, а улучшает лишь результаты безрецидивной выживаемости у больных при НМКРЛ в стадии pN1/pN2, а также позволяет чаще выявить метастазы в стадии N2 [15, 22].

Некоторые авторы отмечают увеличение частоты осложнений после полной СМЛД до 17,3% (при НПМЛД — 10,1%) [13]. Также при полной СМЛД увеличивается продолжительность оперативного вмешательства, как минимум, на 15 мин, повышается риск повреждения возвратных нервов, возникновения хилоторакса, увеличивается смертность в послеопера-

ционном периоде, повышается риск возникновения рецидива опухоли (вследствие увеличения продукции цитокинов и факторов роста) [9–12].

Сторонники выполнения полной СМЛД указывают на улучшение результатов лечения больных по поводу НМКРЛ [14–16]. Полученные нами данные также подтверждают эту точку зрения. По мнению исследователей, полную СМЛД следует выполнять у всех пациентов по поводу плоскоклеточного рака при диаметре опухоли 2 см и менее, аденокарциномы — 1 см и менее, мелкоклеточного рака — 1 см и менее, локализованного бронхоолоальвеолярного рака — 2 см и менее [17]. В нашем исследовании не установлена связь между показателями выживаемости больных, у которых выполнена полная СМЛД, и клиничко-морфологическими факторами. В то же время, отмечено влияние таких факторов, как стадия T2, T3, локализация опухоли, объем оперативного вмешательства, на показатели выживаемости больных, у которых не выполняли полную СМЛД.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов при наличии НМКРЛ в стадии T2, T3, периферической локализации опухоли после выполнения пульмонэктомии с НПМЛД значительно ухудшались показатели выживаемости по сравнению с таковыми после полной СМЛД.

2. По данным многофакторного анализа, независимыми прогностическими факторами являются: гистологическая форма опухоли ($OR=2,2$, $P=0,02$), объем оперативного вмешательства ($OR=3,1$, $P=0,002$), объем лимфодиссекции ($OR=-3,4$, $P=0,0006$).

3. Выполнение полной СМЛД способствует значительному улучшению результатов лечения больных по поводу НМКРЛ в ранних стадиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. National Collaborating Centre for Acute Care. The diagnosis and treatment of lung cancer. — London (UK): National Institute for Clinical Excellence (NICE), 2005. — 350 p.
2. Role of sublobar resection (segmentectomy and wedge resection) in the surgical management of non-small cell lung cancer /

- B. Pettiford, M. Schuchert, R. Santos [et al.] // *Thorac. Surg. Clin.* — 2007. — Vol. 17. — P. 175 — 190.
3. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of patients with lung cancer. A National Clinical Guideline. — Edinburgh: Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2005. — 63 p.
 4. 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 / F. Ishiguro, K. Matsuo, T. Fukui [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2010. — Vol. 139. — P.1001 — 1006.
 5. Radical systematic mediastinal lymphadenectomy in non-small cell lung cancer: a randomized controlled trial / J. Izbicki, O. Thetter, M. Habekost [et al.] // *Br. J. Surg.* — 1994. — Vol. 81. — P. 229 — 235.
 6. De Giacomo T. Role of lymphadenectomy in the treatment of clinical stage I non-small cell lung cancer / T. De Giacomo, F. Venuta, E. Rendina // *Thorac. Surg. Clin.* — 2007. — Vol. 17. — P. 217 — 221.
 7. In patients undergoing lung resection for non-small cell lung cancer, is lymph node dissection or sampling superior? // M. Hughes, M. Chowdhry, S. Woolley, W. Walker // *Interact. CardioVasc. Thorac. Surg.* — 2011. — Vol. 13. — P. 311 — 315.
 8. Selective mediastinal lymphadenectomy for clinico-surgical stage I non-small cell lung cancer / M. Okada, T. Sakamoto, T. Yuki [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* — 2006. — Vol. 81. — P. 1028 — 1032.
 9. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial / M. Allen G. Darling, T. Pechet [et al.] // *Ibid.* — P. 1013 — 1019.
 10. Classification for predicting mediastinal lymph node metastases in patients with T1 or T2 lung cancer / A. Bernard, L. Benoit, C. Renaud, J. Favre // *Interact. Cardio Vasc. Thorac. Surg.* — 2005. — Vol. 4. — P. 256 — 259.
 11. Morbidity, survival, and site of recurrence after mediastinal lymph-node dissection versus systematic sampling after complete resection for non-small cell lung cancer / D. Lardinois, H. Suter, H. Hakki [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* — 2005. — Vol. 80. — P. 268 — 275.
 12. Completeness of lung cancer surgery: is mediastinal dissection common practice? // A. Verhagen, M. Schoenmakers, W. Barendregt, H. Smit // *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* — 2012. — Vol. 41. — P. 834 — 838.
 13. Surgical assessment and intraoperative management of mediastinal lymph nodes in non-small cell lung cancer / B. Whitson, S. Groth, M. Maddaus [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* — 2007. — Vol. 84. — P. 1059 — 1065.
 14. Does the extent of lymph node dissection influence outcome in patients with stage I non-small-cell lung cancer? / C. Doddoli, A. Aragon, F. Barlesi [et al.] // *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* — 2005. — Vol. 27. — P. 680 — 685.
 15. Effect of number of lymph nodes sampled on outcome in patients with stage I non-small-cell lung cancer / A. Gajra, N. Newman, G. Gamble [et al.] // *J. Clin. Oncol.* — 2003. — Vol. 21. — P. 1029 — 1034.
 16. Sampling or node dissection for intraoperative staging of lung cancer: a multicentric cross-sectional study / G. Massard, X. Ducrocq, E. Kochetkova [et al.] // *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* — 2006. — Vol. 30. — P. 164 — 167.
 17. Should mediastinal nodal dissection be routinely undertaken in patients with peripheral small-sized (2 cm or less) lung cancer? Retrospective analysis of 225 patients / S. Watanabe, M. Oda, T. Go [et al.] // *Ibid.* — 2001. — Vol. 20. — P. 1007 — 1011.
 18. Witte B. Does endoesophageal ultrasound-guided fine-needle aspiration replace mediastinoscopy in mediastinal staging of thoracic malignancies? // B. Witte, W. Neumeister, M. Huertgen // *Ibid.* — 2008. — Vol. 33. — P. 1124 — 1128.
 19. Martini N. Mediastinal lymph node dissection for lung cancer / N. Martini // *Chest Surg. Clin. N. Am.* — 1995. — Vol. 5. — P. 189 — 203.
 20. Can tumor size be a guide for limited surgical intervention in patients with peripheral non-small cell lung cancer? Assessment from the point of view of nodal micrometastasis / Y. Ohta, M. Oda, J. Wu, Y. Tsunozuka // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2001. — Vol. 122. — P. 900 — 906.
 21. Can non-performance of radical systematic mediastinal lymphadenectomy be justified in elderly lung cancer patients? An evaluation using propensity-based survival analysis / T. Okasaka, N. Usami, T. Taniguchi [et al.] // *Eur. J. Cardio-Thorac. Surg.* — 2010. — Vol. 38. — P. 27 — 33.
 22. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIa non-small cell lung cancer / S. Keller, S. Adak, H. Wagner [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* — 2000. — Vol. 70. — P. 358 — 365.

