

УДК 616.24-006.6:616.27-002)-089.853

КОЛЕСНИК А.П.

Запорожский государственный медицинский университет, г. Запорожье, Украина

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ ЛИМФОДИССЕКЦИИ У БОЛЬНЫХ СО II СТАДИЕЙ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

Резюме. В лечении больных с немелкоклеточным раком легкого (НМКРЛ) дискуссионными остаются вопросы объема резекции паренхимы легкого, доступа к проведению операции, вида лимфодиссекции.

Целью нашего исследования было проведение анализа эффективности различных объемов лимфодиссекции средостения у больных со II стадией НМКРЛ.

Исследование проводилось с декабря 2008 по январь 2013 года на базе отделения торакальной хирургии Запорожского областного клинического онкологического диспансера. Всего проанализированы данные 121 пациента со II стадией немелкоклеточного рака легкого. Полная систематическая медиастинальная лимфодиссекция (ПСМЛД) выполнена у 39 пациентов, неполная медиастинальная лимфодиссекция (НПМЛД) — у 82 больных. Кроме рутинного патоморфологического исследования удаленного препарата проводили иммуногистохимическое изучение маркеров: Ki-67, CD31, p53, E-Cadherin, EGFR, c-erbB-2.

Результаты исследования. Имеется значимое отличие выживаемости больных с различным объемом лимфодиссекции средостения при II стадии НМКРЛ, что свидетельствует о статистически значимом улучшении выживаемости больных со II стадией НМКРЛ после выполнения ПСМЛД ($p = 0,04$). При размере опухоли ≥ 3 см проведение НПМЛД приводит к большему числу смертей от прогрессирования заболевания, чем у пациентов с размером первичной опухоли < 3 см ($p = 0,04$). Также выполнение пульмонэктомии с НПМЛД ухудшает выживаемость пациентов ($p = 0,001$), проведение полной диссекции средостения улучшает прогноз у больных с гиперэкспрессией Ki-67 в первичной опухоли. Сходные данные отмечаются также у больных с гиперэкспрессией Her-2/neu и EGFR ($p < 0,01$).

Выводы. После выполнения ПСМЛД у больных со II стадией НМКРЛ отмечается статистически значимое улучшение выживаемости ($p = 0,04$). Наиболее эффективной ПСМЛД является у больных с размером опухоли ≥ 3 см и у пациентов, которым выполняется пульмонэктомия. Из морфологических факторов, влияющих на эффективность лимфодиссекции, необходимо выделить гиперэкспрессию Ki-67, EGFR и Her-2/neu. Выполнение ПСМЛД при наличии данных факторов значимо улучшает выживаемость пациентов.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, лимфодиссекция, выживаемость.

Введение

Лечение больных с немелкоклеточным раком легкого (НМКРЛ) является сложным вопросом современной онкологии, что связано со множеством факторов, которые определяют исход заболевания. Даже в пределах одной стадии рака легкого выживаемость пациентов может значительно отличаться. Условно все составляющие, которые влияют на выживаемость больного, можно разделить на факторы, связанные с видом проведенного лечения, клиническими характеристиками пациента и морфологическими особенностями опухоли. Один из основных факторов — оперативное лечение больных. Дискуссионными остаются вопросы объема резекции паренхимы легкого (сегментэктомия, атипичная резекция, лобэктомия, пульмонэктомия), доступа

к проведению операции (эндоскопическая или открытая операция), вида лимфодиссекции (неполная или полная диссекция средостения) [1, 7–9].

Выполнение лимфодиссекции у больных с ранними стадиями НМКРЛ возможно в объеме полной/систематической диссекции средостения, при этом справа удаляются клетчатка и лимфатические узлы паратрахеальной, бифуркационной, параэзофагеальной зоны и области легочной связки. При левосторонних оперативных вмешательствах необходимо также удалять парааортальные и субаортальные лимфатические узлы [6]. Полную систематическую

© Колесник А.П., 2013

© «Украинский журнал хирургии», 2013

© Заславский А.Ю., 2013

медиастинальную лимфодиссекцию (ПСМЛД) у больных с I стадией НМКРЛ считают нецелесообразной, при III стадии — обязательной составляющей оперативного вмешательства, в то время как диссекция при II стадии остается спорным вопросом [2–5].

Целью нашего исследования было проведение анализа эффективности различных объемов лимфодиссекции средостения у больных со II стадией НМКРЛ.

Материал и методы

Исследование проводилось с июня 2008 по январь 2013 года на базе отделения торакальной хирургии Запорожского областного клинического онкологического диспансера. Всего проанализированы данные 121 пациента со II стадией НМКРЛ. Из них 100 мужчин и 21 женщина. Всем пациентам проведено стандартное предоперационное обследование и выполнены оперативные вмешательства в объеме лобэктомии и пульмонэктомии ($n = 68$ и $n = 53$ соответственно). ПСМЛД выполнена 39 пациентам, неполная медиастинальная лимфодиссекция (НПМЛД) — 82 больным. С 2008 по 2011 год в основном проводилась НПМЛД. С 2012 года благодаря совершенствованию технических навыков хирургов и появлению современного электрохирургического

оборудования чаще стали выполнять ПСМЛД. В настоящее время выполнение ПСМЛД является принципиальным моментом хирургического вмешательства у больных с раком легкого в нашей клинике.

Проводилось рутинное и иммуногистохимическое исследование удаленного препарата (доля или все легкое с клетчаткой средостения).

Иммуногистохимическое исследование проводилось с использованием моноклональных антител: 1) Мо a-Hu Ki-67 Antigen, Clone MIB-1 против маркера антигена клеточной пролиферации Ki-67; 2) Мо a-Hu CD31, Endothelial Cell, Clone JC70A против маркера эндотелиальных клеток CD31; 3) Моa-Hu p53 Protein, Clone DO-7 против белка p53; 4) Мо a-Hu E-Cadherin, Clone NCH-38 против молекулы межклеточной адгезии эпителиального кадгерина (DAKO, США); 5) Rba-Hu EGFR, Clone SP9 против рецептора эпидермального фактора роста, поликлональных антител Rb a-Hu c-erbB-2 против рецептора человеческого эпидермального фактора роста 2 (HER2/Neu) (Diagnostic BioSystems, США) и системы визуализации EnVision FLEX (DAKO, США). Оценку результатов иммуногистохимической реакции проводили полуколичественным методом. Индекс клеточной пролиферации вычисляли по ядерной экспрессии антигена Ki-67: 0–5 % им-

Таблица 1. Связь клинических факторов с эффективностью ПСМЛД и НПМЛД у больных со II стадией НМКРЛ

	ПСМЛД		p	НПМЛД		p
	Выжили	Умерли		Выжили	Умерли	
Возраст, лет						
36–59	13	5	0,82	20	18	0,57
60–74	16	5		23	21	
Пол						
Мужчины	24	8	0,85	36	32	0,84
Женщины	5	2		7	7	
pN						
N0	12	2	0,28	20	14	0,38
N1	17	8		23	25	
Локализация						
Периферический	14	3	0,46	28	26	0,88
Центральный	15	7		15	13	
Размер опухоли, см						
≥ 3	27	10	0,39	34	37	0,04
< 3	2	0		9	2	
Объем оперативного вмешательства						
Лобэктомия	11	2	0,45	36	19	< 0,01
Пульмонэктомия	18	8		7	20	
АПХТ						
Проведена	16	4	0,48	23	18	0,66
Не проведена	13	6		20	21	

муноокрашенных ядер опухолевых клеток — 0 баллов, 6–25 % — 1 балл, 26–50 % — 2 балла, 51–75 % — 3 балла, 76–100 % — 4 балла. Количество CD31-позитивных микрососудов подсчитывали в трех полях зрения микроскопа Аxioplan 2, при увеличении в 200 раз, с последующим вычислением среднего количества микрососудов в одном поле зрения. Экспрессию протеина p53 выражали как процент положительно окрашенных ядер опухолевых клеток в общей популяции. При оценке уровня экспрессии молекулы межклеточной адгезии E-кадгерина учитывали процент позитивно окрашенных опухолевых клеток в общей популяции. Мембранную экспрессию рецепторов эпидермального фактора роста EGFR и Her2/neu оценивали полуколичественным методом: отсутствие экспрессии или менее 5 % иммунопозитивных опухолевых клеток (–), 6–10 %

(+), 10–50 % (++) , более 50 % (+++) положительных клеток опухоли.

В послеоперационном периоде 61 пациент получил 3–4 курса адьювантной полихимиотерапии (АПХТ). У 60 больных дополнительное лечение не проводилось. АПХТ по схеме: цисплатин 80 мг/м² в 1-й день цикла и этопозид 120 мг/м² в 1–3-й дни цикла.

Период наблюдения за больными составил 24,6 ± 15,3 месяца. Статистическую обработку данных выполняли в программе Statistica 6.0 (номер лицензии AXXR712D833214FAN5). Для оценки связи между клинико-морфологическими параметрами использовался тест χ^2 . Анализ выживаемости проводили с использованием метода Kaplan — Maier и критерия log-rank. Статистически значимым считали уровень $p < 0,05$.

Таблица 2. Связь морфологических факторов с эффективностью ПСМЛД и НПМЛД у больных со II стадией НМКРЛ

	ПСМЛД		p	НПМЛД		p
	Выжили	Умерли		Выжили	Умерли	
Гистология						
Неплоскоклеточный	6	5	0,08	16	22	0,12
Плоскоклеточный	23	5		27	17	
Дифференцировка опухоли						
G1	5	2	0,63	10	11	0,87
G2	19	5		23	20	
G3	5	3		10	8	
Экспрессия Ki-67, %						
< 25	9	5	0,70	19	11	0,03
≥ 25	15	5		16	27	
Экспрессия p53, %						
< 25	10	2	0,69	16	17	0,90
≥ 25	17	6		16	16	
Экспрессия CD31/CD34						
< 63 микрососудов	15	6	0,73	18	15	0,65
≥ 63 микрососудов	13	4		21	22	
Экспрессия EGFR						
0, +	14	2	0,11	19	5	< 0,01
++, +++	9	6		9	26	
Экспрессия Her-2/neu						
0	21	4	0,06	33	14	< 0,01
+, ++, +++	7	6		7	23	
Экспрессия E-кадгерина						
+, ++	9	8	0,07	10	18	0,92
+++, ++++	12	2		10	17	
Экспрессия панцитокератина						
Отсутствует	12	3	0,43	24	20	0,77
Присутствует	1	1		7	7	

Результаты и обсуждение

Основным критерием эффективности проводимого лечения у пациентов со злокачественными новообразованиями является выживаемость. Нами проведено сравнение выживаемости больных со II стадией НМКРЛ после ПСМЛД и НПМЛД ($p = 0,04$, рис. 1).

Как показали проведенные расчеты, имеется значимое отличие выживаемости больных с различным объемом лимфодиссекции средостения при II стадии НМКРЛ. Так, однолетняя выживаемость больных после НПМЛД составляет $81 \pm 4 \%$, в то время как у больных после ПСМЛД аналогичный показатель равен $89 \pm 5 \%$. Медиана выживаемости составила $29,0 \pm 8,4$ месяца после НПМЛД и не достигнута после ПСМЛД, что свидетельствует о статистически значимом улучшении выживаемости больных со II стадией НМКРЛ после выполнения ПСМЛД ($p = 0,04$).

Для выявления факторов, которые оказывают наибольшее влияние на эффективность проведенной лимфодиссекции, выполнен анализ таблиц сопряженности (табл. 1, 2).

Как видно из представленных данных, отмечается различие в выживаемости больных в зависимости от размера первичной опухоли и объема оперативного вмешательства при выполнении НПМЛД. Так, при размере опухоли ≥ 3 см проведение НПМЛД приводит к большему числу смертей от прогрессирования заболевания, чем у пациентов с размером первичной опухоли < 3 см ($p = 0,04$). Также выполнение пульмонэктомии с НПМЛД ухудшает выживаемость пациентов ($p = 0,001$).

У больных со II стадией НМКРЛ после выполненной НПМЛД отмечается статистически достоверное

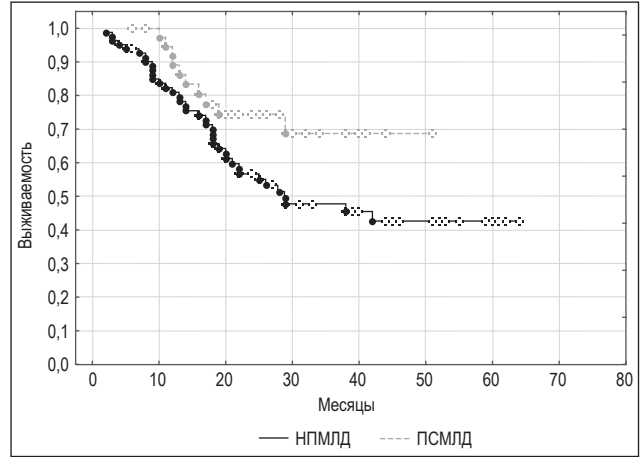


Рисунок 1. Выживаемость больных со II стадией НМКРЛ после оперативного лечения с ПСМЛД и НПМЛД ($p = 0,04$)

увеличение смертей при высокой экспрессии Ki-67 в первичной опухоли ($\geq 25 \%$) в сравнении с пациентами, у которых экспрессия маркера была $< 25 \%$ ($0,03$). Такой разницы не выявлено при выполнении ПСМЛД. То есть проведение полной диссекции средостения улучшает прогноз у больных с гиперэкспрессией Ki-67 в первичной опухоли. Сходные данные отмечаются также у больных с гиперэкспрессией Her-2/neu и EGFR ($p < 0,01$).

Для количественной оценки выживаемости пациентов с различным объемом лимфодиссекции проведен анализ по Kaplan — Maier с вычислением одно- и двухгодичной, а также медианы выживаемости (табл. 3). Сравнение выживаемости проведено в зависимости от конкретного критерия (по горизон-

Таблица 3. Выживаемость больных со II стадией НМКРЛ и различным объемом лимфодиссекции в зависимости от клиничко-морфологических факторов (%)

Фактор	ПСМЛД			НПМЛД			p
	1 год	2 года	Медиана	1 год	2 года	Медиана	
Размер опухоли, см							
≥ 3	76 ± 7	73 ± 8	–	79 ± 5	54 ± 6	$28,5 \pm 3,9$	0,04
< 3	–	–	–	91 ± 9	78 ± 14	–	0,49
Объем оперативного вмешательства							
Лобэктомия	90 ± 10	72 ± 18	–	92 ± 4	67 ± 7	–	0,38
Пневмонэктомия	85 ± 7	69 ± 9	–	59 ± 10	37 ± 9	$17,0 \pm 3,4$	0,03
Экспрессия Ki-67, %							
< 25	86 ± 9	63 ± 13	–	89 ± 6	66 ± 9	–	0,95
≥ 25	76 ± 10	–	–	74 ± 7	45 ± 8	$22,0 \pm 5,8$	0,06
Экспрессия EGFR							
0, +	85 ± 10	–	–	83 ± 8	75 ± 10	–	0,57
++, +++	93 ± 6	67 ± 13	–	80 ± 7	39 ± 8	$20,0 \pm 2,0$	0,04
Экспрессия Her-2/neu							
0	96 ± 4	87 ± 7	–	87 ± 5	76 ± 7	–	0,18
+, ++, +++*	92 ± 7	48 ± 15	–	77 ± 8	31 ± 9	$18,0 \pm 0,6$	0,64

Примечание: * — недостаточно данных для проведения анализа.

тали). Фактори вибрані з урахування даних таблиць 1, 2. Включені тільки фактори, які мали значиме впливання на виживаємость у хворих со II стадією НМКРЛ при виконанні різних об'ємів лимфодиссекції. При аналізі даних таблиць 3 видно, що виживаємость хворих з первинною опухоллю ≥ 3 см в діаметрі, котрою виконана ПСМЛД, вище, ніж виживаємость пацієнтів після НПМЛД. Особливо це відміння проявляється к двом рокам спостереження. Так, 2-річна виживаємость в групі з ПСМЛД складала $73 \pm 8\%$, в той час як аналогічний показатель у пацієнтів з НПМЛД — $54 \pm 6\%$ ($p = 0,04$).

Також відзначено різниця в виживаємости хворих після пульмонектомії при різних об'ємах лимфодиссекції. Медіана виживаємости при ПСМЛД і пульмонектомії не досягнута, т.е. більше 50% пацієнтів живі на момент проведення аналізу, в той час як медіана виживаємости при НПМЛД складала $17,0 \pm 3,4$ місяця ($p = 0,03$).

На ефективність лимфодиссекції впливають також морфологічні властивості пухли. Так, виживаємость при ПСМЛД і НПМЛД статистично достовірно відрізняється при наявності гіперекспресії Ki-67 ($\geq 25\%$) і EGFR (++, +++) в первинній опухолі. Виконання НПМЛД значно погіршує виживаємость таких пацієнтів.

Висновки

1. Після виконання ПСМЛД у хворих со II стадією НМКРЛ відзначається статистично значиме покращення виживаємости ($p = 0,04$).

2. Найбільш ефективною ПСМЛД є у хворих з розміром пухли ≥ 3 см і у пацієнтів, котрою виконана пульмонектомія.

3. З морфологічних факторів, впливаючих на ефективність лимфодиссекції, необхідно виділити гіперекспресію Ki-67, EGFR і Her-2/neu. Виконання ПСМЛД при наявності цих факторів значно покращує виживаємость пацієнтів.

Список літератури

1. *Factors predicting poor survival after resection of stage IA non-small cell lung cancer / Chang M.Y., Mentzer S.J., Colson Y.L. [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2007. — Vol. 134. — P. 850-856.*
2. *De Giacomo T. Role of lymphadenectomy in the treatment of clinical stage I non-small cell lung cancer / De Giacomo T., Venuta F., Rendina E.A. // Thorac. Surg. Clin. — 2007. — Vol. 17. — P. 217-221.*
3. *Does the extent of lymph node dissection influence outcome in patients with stage I non-small-cell lung cancer? / Doddoli C., Aragon A., Barlesi F. [et al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg. — 2005. — Vol. 27. — P. 680-685.*
4. *In patients undergoing lung resection for non-small cell lung cancer, is lymph node dissection or sampling superior? / Hughes M.J., Chowdhry M.F., Woolley S.M., Walker W.S. // Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery. — 2011. — Vol. 13. — P. 311-315.*
5. *Morbidity, Survival, and Site of Recurrence After Mediastinal Lymph-Node Dissection Versus Systematic Sampling After Complete Resection for Non-Small Cell Lung Cancer / Lardinois D., Suter H., Hakki H. [et al.] // Ann. Thorac. Surg. — 2005. — Vol. 80. — P. 268-275.*
6. *Martini N. Mediastinal lymph node dissection for lung cancer / Martini N. // Chest. Surg. Clin. North Am. — 1995. — Vol. 5. — P. 189-203.*
7. *Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Management of patients with lung cancer. A national clinical guideline. — Edinburgh (Scotland): Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). — 2005. — 63 p.*
8. *Solli P. Indication and developments of video-assisted thoracic surgery in the treatment of lung cancer / Solli P., Spaggiari L. // The Oncologist. — 2007. — Vol. 12. — P. 1205-1214.*
9. *Video-Assisted Thoracoscopic Surgery is More Favorable Than Thoracotomy for Resection of Clinical Stage I Non-Small Cell Lung Cancer / Whitson B.A., Andrade R.S., Boettcher A. [et al.] // Ann. Thorac. Surg. — 2007. — Vol. 83. — P. 1965-1970.*

Получено 29.09.13 □

Колеснік О.П.

Запорізький державний медичний університет, м. Запоріжжя, Україна

ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕДІАСТИНАЛЬНОЇ ЛІМФОДИСЕКЦІЇ У ХВОРИХ ІЗ II СТАДІЄЮ НЕДРІБНОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНІ

Резюме. У лікуванні хворих із недрібноклітинним раком легені (НДКРЛ) дискусійними залишаються питання обсягу резекції паренхіми легені, доступу до проведення операції, виду лимфодиссекції. **Метою** нашого дослідження було проведення аналізу ефективності різних обсягів лимфодиссекції середостіння у хворих із II стадією НДКРЛ.

Дослідження проводилось з грудня 2008 по січень 2013 року на базі відділення торакальної хірургії Запорізького обласного клінічного онкологічного диспансеру. Всього проаналізовано дані 121 пацієнта з II стадією недрібноклітинного раку легені. Повна систематична медіастиальна лимфодиссекція (ПСМЛД) виконана у 39 пацієнтів, неповна медіастиальна лимфодиссекція (НПМЛД) — у 82 хворих. Окрім рутинного патоморфоло-

гічного дослідження видаленого препарату проводили імуногістохімічне вивчення маркерів: Ki-67, CD31, p53, E-Cadherin, EGFR, c-erbB-2.

Результати дослідження. Є значна відмінність виживаності хворих із різним обсягом лимфодиссекції середостіння при II стадії НДКРЛ, що свідчить про статистично значиме поліпшення виживаності хворих із II стадією НДКРЛ після виконання ПСМЛД ($p = 0,04$). При розмірі пухлини ≥ 3 см проведення НПМЛД призводить до більшого числа смертей від прогресування захворювання, ніж у пацієнтів з розміром первинної пухлини < 3 см ($p = 0,04$). Так само виконання пульмонектомії з НПМЛД погіршує виживаність пацієнтів ($p = 0,001$), проведення повної диссекції середостіння покращує прогноз у хворих із гіперекспресі-

єю Ki-67 у первинній пухлині. Подібні дані відзначаються також у хворих із гіперекспресією Her-2/neu і EGFR ($p < 0,01$).

Висновки. Після виконання ПСМЛД у хворих із II стадією НДКРЛ відзначається статистично значуще поліпшення виживаності ($p = 0,04$). Найбільш ефективною ПСМЛД є у хворих із розміром пухлини ≥ 3 см і у пацієнтів, яким виконується пуль-

монектомія. З морфологічних факторів, що впливають на ефективність лімфодисекції, необхідно виділити гіперекспресію Ki-67, EGFR та Her-2/neu. Виконання ПСМЛД за наявності даних факторів значимо покращує виживаність пацієнтів.

Ключові слова: недрібноклітинний рак легені, лімфодисекція, виживаність.

Kolesnik A.P.

Zaporizhya State Medical University, Zaporizhya, Ukraine

EFFICACY OF MEDIASTINAL LYMPH NODE DISSECTION IN PATIENTS WITH STAGE II NON-SMALL CELL LUNG CANCER

Summary. In the treatment of patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) questions of the extent of resection of lung parenchyma, access to the execution of the operation, type of lymph node dissection are still debatable. The objective of our study was to analyze the efficacy of different amounts of mediastinal lymph node dissection in patients with NSCLC stage II.

The study was carried out from December 2008 to January 2013 on the basis of the thoracic surgery department of Zaporizhya regional Clinical oncology center. Total data of 121 patients with stage II non-small cell lung cancer were analyzed. Total systematic mediastinal lymph node dissection (TSMLND) was performed in 39 patients, incomplete mediastinal lymph node dissection (IMLND) — in 82 patients. Besides routine pathomorphological study of removed specimen we have carried out immunohistochemical study of markers: Ki-67, CD31, p53, E-Cadherin, EGFR, c-erbB-2.

Results of the Study. There is a significant difference between survival rates of patients with various amount of mediastinal lymph node dissection in stage II NSCLC, indicating a statistically signif-

icant improvement in survival rate in patients with stage II NSCLC after TSMLND ($p = 0.04$). When tumor size ≥ 3 cm IMLND leads to a greater number of deaths from disease progression than in patients with primary tumor size < 3 cm ($p = 0.04$). Also carrying out pneumonectomy with IMLND worse survival rate of patients ($p = 0.001$), performing of total mediastinal dissection improves the prognosis in patients with Ki-67 overexpression in the primary tumor. Similar findings are also found in patients with overexpression of Her-2/neu and EGFR ($p < 0.01$).

Conclusions. After TSMLND performing in patients with stage II NSCLC it was noted a statistically significant improvement in survival rate ($p = 0.04$). TSMLND is most effective in patients with a tumor size of ≥ 3 cm and in patients undergoing pneumonectomy. Among the morphological factors influencing the efficacy of lymph node dissection, you must select overexpression of Ki-67, EGFR and Her-2/neu. TSMLND performing in these factors significantly improves the survival of patients.

Key words: non-small cell lung cancer, lymph node dissection, survival rate.