

В.В. ЖАРКОВ¹, С.А. ЕСЬКОВ², В.В. ЕРОХОВ²**РЕЗУЛЬТАТЫ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТОВ С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ (pT₄) НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО**

ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии
и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»¹,
УЗ «9-я городская клиническая больница»², г. Минск,
Республика Беларусь

Цель. Оценить непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с инвазией в структуры средостения IIIA-IIIВ стадий (pT4N0-2M0).

Материал и методы. С 1996 г. по 2012 г. выполнены хирургические вмешательства у 180 пациентов с местно-распространенным pT4 НМРЛ. Возраст от 21 до 80 лет, медиана 58. Правосторонняя локализация имела место в 103, левосторонняя – в 77 случаях. Дескриптор pT4 установлен на основании инвазии опухоли легкого в различные структуры или органы средостения. Поражение двух и более структур отмечено в 77 случаях. Процесс стадирован как pT4N0M0 в 23, pT4N1M0 в 54, pT4N2M0 в 103 случаях. Хирургическое вмешательство в объеме комбинированной лобэктомии или билобэктомии выполнено всего у 5 пациентов, комбинированной пневмонэктомии – у 175, в том числе с клиновидной резекцией бифуркации трахеи – у 34, циркулярной – у 42 пациентов. Резекция верхней полой вены выполнена у 36 пациентов. Аорта резецирована в 27 случаях. Резекция левого предсердия выполнена у 70 пациентов, пищевода – в 31 случае. Резекция позвонков выполнена у 8 пациентов, ребер – в 18 случаях.

Результаты. Частота послеоперационных осложнений составила 33,9 %, послеоперационная летальность – 17,8 %. Общая пятилетняя выживаемость для всех пациентов IIIA-IIIВ (pT4N0-2M0) стадий составила 19,8 %, медиана выживаемости – 14,9 мес. В группе пациентов IIIA (pT4N0-1M0) стадии – 26,0 %, 22,7 мес. соответственно. В группе пациентов с метастатическим поражением медиастинальных лимфоузлов (pT4N2M0) – 14,7 %, 13,6 мес. соответственно (p=0,038).

Заключение. Комбинированные хирургические вмешательства при местно-распространенном НМРЛ pT4 позволяют достичь удовлетворительных непосредственных и отдаленных результатов лечения при допустимых показателях послеоперационной летальности. Наилучшие результаты могут быть получены у пациентов IIIA (pT4N0-1M0) стадии.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, местно-распространенный рак легкого, комбинированные операции, общая выживаемость, морбидность, смертность, послеоперационный период

Objectives. To evaluate the immediate and long-term results of surgical treatment of patients with locally advanced non-small cell lung cancer (NSCLC – stage IIIA-IIIВ) accompanied by mediastinal invasion of the tumor.

Methods. 180 surgeries had been performed (1996-2012 yrs) to the patients with locally advanced pT4 NSCLC. The age varied from 21 up to 81, the median age – 58. The right-sided tumor was registered in 103 cases and left-sided – in 77. The pT4 descriptor was determined on the basis of the lung cancer invasion of different structures or mediastinal organs. Affection of two or more structures occurred in 77 cases. The disease was staged as pT4N0M0 in 23 cases, pT4N1M0 – in 54, pT4N2M0 – in 103. Surgical interventions such as combined lobectomy or bilobectomy were performed only in 5 patients, and combined pneumonectomy – in 175, including 34 cases – the carinal wedge resection of tracheal bifurcation and 42 – sleeve resection. Resection of the vena cava superior was performed in 36 patients. The aorta was resected in 27 cases, the left atrium – in 70, the esophagus – in 31, the vertebrae – in 8 patients; ribs were resected in 18 cases.

Results. The postoperative morbidity was 33,9%, mortality – 17,8%. Overall five-year survival rate of patients with stages IIIA-IIIВ (pT4N0-2M0) was 19,8%, median survival – 14,9 months. In the group of IIIA (pT4N0-1M0) stage – 26,0%, 22,7 months, respectively. In the group of patients with metastatic mediastinal lymph nodes (pT4N2M0) – 14,7%, 13,6 months, respectively (p=0,038).

Conclusion. Combined surgery allows achieving satisfactory immediate and long-term results of treatment at the admissible indices of postoperative mortality. The best results can be obtained for patients with stage IIIA (pT4N0-1M0) NSCLC.

Keywords: non-small cell lung cancer, locally advanced lung cancer, combined surgeries, overall survival, morbidity, mortality, postoperative period

Novosti Khirurgii. 2016 Jul-Aug; Vol 24 (4): 385-393

Surgical Treatment Results of Patients with Locally Advanced (pT4) Non-Small Cell Lung Cancer

V.V. Zharkov, S.A. Yeskov, V.V. Erokhov

Введение

Рак легкого — лидирующая причина смерти среди онкологических пациентов в промышленно развитых странах, в том числе в Республике Беларусь. По данным Белорусского канцер-регистра, в 2013 году в нашей стране опухоли легкого в структуре всех злокачественных новообразований составили 9,1%, среди мужчин — 15,9%, среди женщин — 2,4%. В 2013 г. число вновь зарегистрированных случаев заболевания составило 4017 человек [1]. Преобладали пациенты с III и IV стадиями заболевания — 66%, в то время как I и II стадии были установлены всего в 34% случаев. Подобное соотношение наблюдается в других развитых странах [2, 3].

Несмотря на развитие диагностических технологий, отмечается снижение доли рака легкого, выявленного в I-II стадиях, и увеличение доли рака, выявленного в III-IV стадиях [4].

Среди пациентов III стадии отдельное место занимает местно-распространенный (T4) рак легкого с инвазией в медиастинальные структуры: трахею, позвоночник, пищевод, крупные сосуды и сердце. В зависимости от наличия или отсутствия метастазов в ипсилатеральных медиастинальных лимфоузлах такие опухоли относят к IIIA (N0-1) или к IIIB (N2) стадиям.

Вопрос о применимости хирургического метода в лечении пациентов с местно-распространенным T4 НМРЛ, инвазирующим в структуры средостения, остается дискуссионным [5]. На протяжении десятилетий такое распространение считалось противопоказанием к хирургическому лечению [6]. Усилиями выдающихся школ торакальной хирургии удалось доказать целесообразность его применения у функционально сохраненных пациентов без метастазов в лимфоузлах средостения [7, 8]. Отношение к хирургическому лечению пациентов с НМРЛ IIIB (T4N2M0) стадии остается крайне негативным [5].

Целью нашего исследования явилась оценка непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения пациентов с местно-распространенным НМРЛ с инвазией в структуры средостения IIIA-IIIB стадий (pT4N0-2M0).

Материал и методы

В период 1996-2012 гг. в ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова» было хирургически пролечено 5396 пациентов с диагнозом рака легкого и бронхов. Из них в настоящее исследование включено 180 человек с инвазией опухоли в медиастинальные структуры и органы (pT4N0-2M0). Мужчин —

179 (99,4%), одна (0,6%) женщина. Медиана возраста составила 58 лет (от 21 до 80 лет).

У 103 (57,2%) пациентов опухолью было поражено правое легкое, у 77 (42,8%) — левое. На дооперационном этапе поражение регионарного лимфоаппарата оценено как cN0 в 9 (5%) случаях, cN1 — в 62 (34,4%), cN2 — в 109 (60,6%).

В большинстве случаев (у 154 (85,6%) пациентов) был установлен плоскоклеточный рак, реже аденокарцинома (у 14 (7,8%)). Другие формы НМРЛ наблюдались в единичных случаях (всего 6,7%). Преобладала умеренная дифференцировка опухоли (60%), реже — низкая или высокая степень (26,7 и 13,3% соответственно).

Дескриптор pT₄ установлен на основании распространения первичной опухоли на трахею в 44 случаях; внутривенные отрезки легочных вен — в 56, легочной артерии — в 37; легочный ствол (ЛС) — в 2, в верхнюю полую вену (ВПВ) — в 32, подключичную артерию — в 5, левое (29) и правое (3) предсердия, в аорту — в 27, пищевод — в 26. В 113 (62,8%) из 180 случаев отмечено поражение одной из перечисленных структур или органов средостения, давшее основание для установления дескриптора pT₄. Поражение двух органов или структур отмечено в 48 (26,7%) случаях, трех — в 13 (7,3%), четырех — в 6 (3,3%). В качестве отдельной структуры рассматривались трахея, внутривенные отрезки легочной артерии, одной или двух легочных вен, ВПВ, подключичная артерия, левое и правое предсердия, аорта, пищевод. При распространении опухоли на ЛС по легочной артерии или на левое предсердие (ЛП) по легочным венам поражение вен и артерии не рассматривалось как отдельный случай.

Всем пациентам было проведено радикальное хирургическое лечение. Оперативное вмешательство в объеме комбинированной лоб- или билобэктомии выполнено только у 5 (2,8%) пациентов. Преобладали комбинированные пневмонэктомии (175 (97,2%) случаев).

Метастазы в лимфоузлах отсутствовали (pN0) в 23 (12,8%) случаях. У 54 (30,0%) пациентов выявлены метастазы в бронхопульмональных лимфоузлах и/или лимфоузлах корня легкого (pN1). В большинстве наблюдений гистологически подтверждено наличие метастазов в ипсилатеральных медиастинальных лимфоузлах у 103 (57,2%) пациентов.

Радикальное оперативное вмешательство включало в себя удаление единым блоком с легким или долей легкого пораженных органов и структур средостения, а также систематическую медиастинальную лимфодиссекцию. Последняя во всех случаях выполнялась по методике, описанной J. R. Izbicki et al. [9], и не зависела от до-

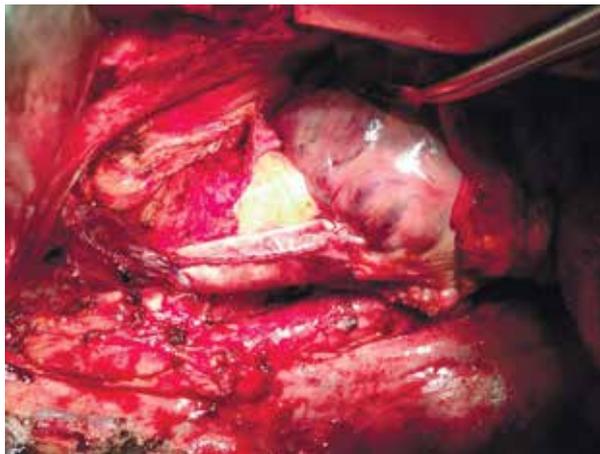


Рис. 1. ВПВ протезирована трубчатой структурой, сформированной из ксеноперикарда, выполнена резекция ЛП, циркулярная резекция бифуркации трахеи

левой локализации опухоли. Медиастинальная жировая клетчатка, содержащая лимфатические узлы, удалялась моноблочно.

Выделение лимфоузлов выполнялось хирургом. Лимфоузлы маркировались в соответствии с рекомендациями American Joint Committee on Cancer (AJCC) и American Thoracic Society (ATS) [10].

Резекция ВПВ выполнена в 36 случаях, из них краевая резекция с помощью линейного сшивающего аппарата или сосудистого зажима — у 19 пациентов. В условиях поперечного пережатия ВПВ ее краевая резекция с ручным ушиванием дефекта стенки выполнена у 4 пациентов, окончательная резекция с пластикой дефекта аутоперикардом — у 4, циркулярная резекция с протезированием ВПВ — у 9. Для замещения ВПВ были использованы синтетические сосудистые протезы диаметром 10-12 мм или сформированная из ксеноперикарда, аутоперикарда или пластины политетрафлюороэтилена трубчатая структура. У одного из пациентов ВПВ резецирована с частью правого предсердия (рис. 1).

Аорта резецирована у 27 пациентов. Резекция адвентиции дуги аорты произведена у 6 пациентов. Циркулярная резекция дуги аорты и левой подключичной артерии с их протезированием выполнена у одного пациента. Резекция адвентиции нисходящей грудной аорты выполнена в 8 случаях.

Циркулярная резекция нисходящей грудной аорты с протезированием произведена у 12 пациентов (рис. 2).

У 4 из 12 пациентов циркулярная резекция аорты выполнена в условиях вспомогательного кровообращения с подключением контура по схеме: правое предсердие нисходящая грудная аорта или бедренная артерия, у 8 пациентов применен временный шунт без помпы.

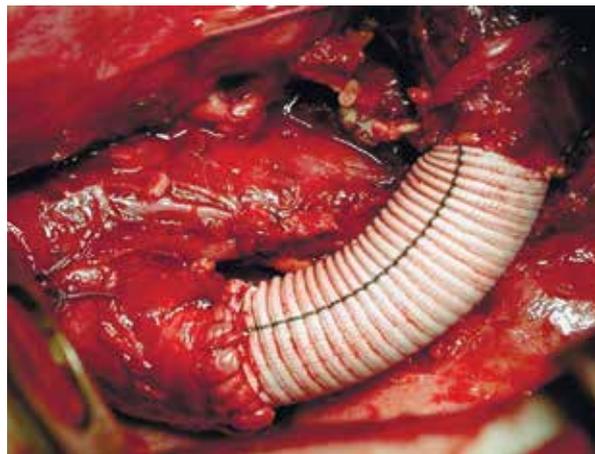


Рис. 2. Резецированный участок нисходящей грудной аорты замещен сосудистым протезом

Резекция ЛП выполнена у 70 пациентов. Показанием к резекции ЛП в 41 случае (58,6%) явилось распространение опухоли на внутриперикардиальные отрезки легочных вен. Распространение опухоли на миокард ЛП имело место в 29 случаях (41,4%).

При поражении внутриперикардиальных отрезков легочных вен и/или минимальном поражении стенки ЛП в области их устьев резекция ЛП выполнялась с помощью линейного сшивающего аппарата или сосудистого зажима. Резекция ЛП с помощью сосудистого зажима произведена у 8 пациентов в соответствии со стандартной методикой (рис. 3 А) [11], у 44 — с помощью линейного сшивающего аппарата.

Справа при дефиците длины переднебоковой стенки ЛП у 8 пациентов был применен прием, предложенный Зондергаардом (Sondergaard) [11]. Прием подразумевает рассечение эпикарда межпредсердной борозды и ее осторожное препарирование, что позволяло удлинить манжетку ЛП на 2-3 см и избежать попадания в сосудистый зажим стенки правого предсердия. Пределом разделения стенок правого и ЛП является limbus fossae ovalis.

У 6 пациентов резекция ЛП выполнена по оригинальной, разработанной нами методике, описанной ранее [12]. У 12 пациентов (21,8%) операция выполнена в условиях ИК. Показаниями к его применению явились:

- 1) наличие внутрисердечного компонента опухоли или опухолевой тромба в полости ЛП (рис. 3 Б) или необходимость редукции более 30% его объема, когда требовалась его пластика;
- 2) распространение опухоли на межпредсердную перегородку (МПП) и стенку правого предсердия (n=2);
- 3) необходимость симультанной коррекции сопутствующего заболевания сердца, требую-

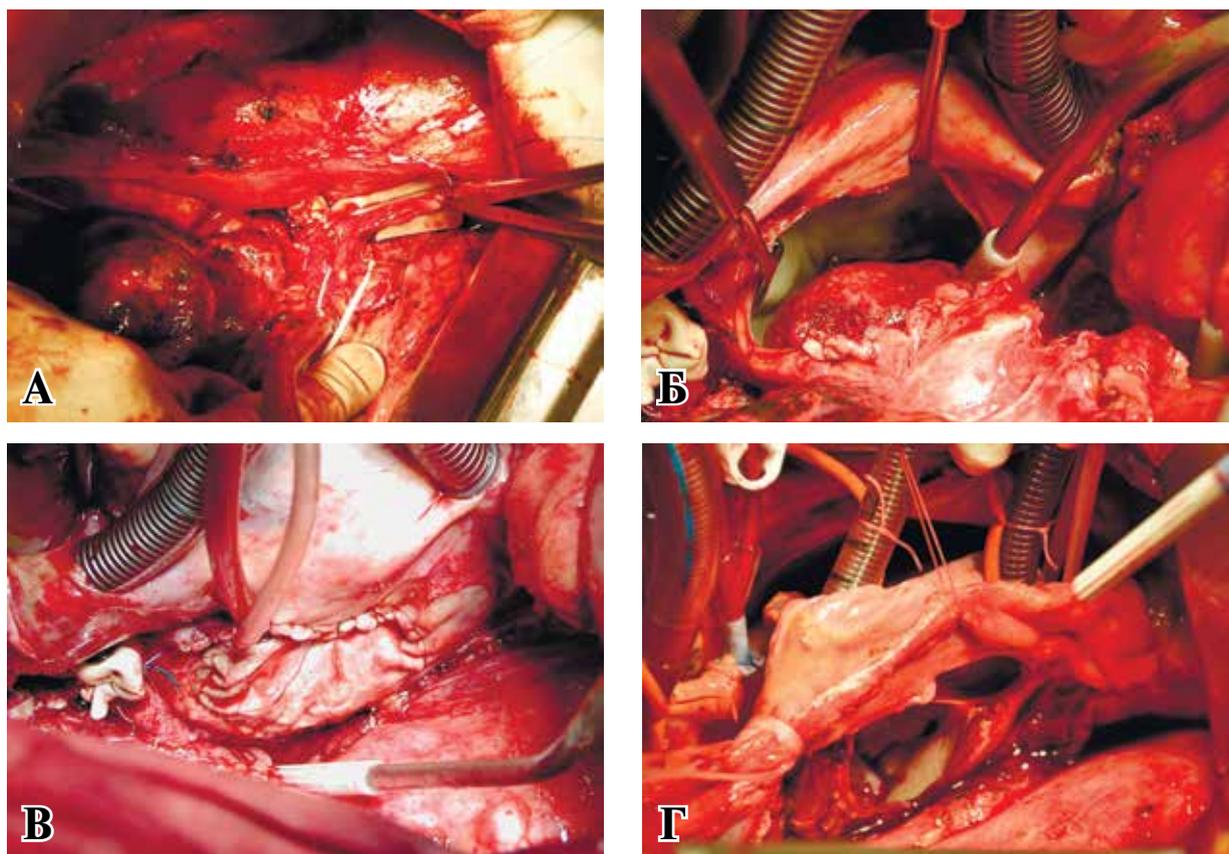


Рис. 3. Резекция предсердий. А – На ЛП наложен сосудистый зажим. Провизорная лигатура у правого края линии резекции ЛП. ЛП пересечено не полностью, оставлен мостик у левого края линии резекции. Б – Каниюлированы полые вены и восходящая аорта. Мобилизовано легкое с клетчаткой средостения. Вскрыта полость ЛП, в которой определяется внутрисердечный компонент опухоли. В – Окончательный вид операционного поля после удаления препарата и пластики стенки ЛП лоскутом ксеноперикарда. Г – Каниולי контура аппарата искусственного кровообращения (ИК) установлены в полые вены и восходящую аорту. Удалено правое легкое с медиастинальной клетчаткой, участками левого и правого предсердий, МПП резецирована.

шей применения ИК.

Из этих 12 пациентов у одного дефект ЛП был ушит, у 11 произведена пластика стенки ЛП ксеноперикардом (рис. 3 В).

У 2 пациентов были резецированы оба предсердия и межпредсердная перегородка (рис. 3 Г).

В качестве материала для пластики предсердий во всех случаях был использован ксеноперикард. Резекция пищевода произведена в 31 случае, из них субтотальная с формированием эзофагостомы и гастростомы – в 4, с одномоментной заднемедиастинальной эзофагогастропластикой – в 1, резекция мышечного слоя пищевода – в 26.

Резекция ЛС выполнена у 6 пациентов. Краевая резекция с помощью сосудистого зажима выполнена у одного пациента (рис. 4), с помощью линейного сшивающего аппарата AutoSuture TA30V3L – в 1 случае, в условиях ИК с пластикой ЛС заплатой – у троих пациентов. В качестве заплаты использован лоскут ксеноперикарда. В одном случае ЛС после

резекции был ушит непрерывным обвивным швом в условиях ИК.

Резекция бифуркации трахеи выполнена у 76 (42,2%) пациентов, клиновидная – у 34, циркулярная – у 42. Резекция одной из струк-

Рис. 4. Выполнена медиастинальная лимфодиссекция, пневмонэктомия с резекцией ЛП, резекцией ЛС с помощью сосудистого зажима. Легочный ствол ушит непрерывным обвивным швом.



тур или органов средостения выполнена у 105 (58,3%) пациентов, 2 структуры или органа средостения резецированы у 41 (22,8%) пациента, 3 — у 16 (8,9%), 4 и более — у 5 (2,9%).

Неoadьювантную лучевую терапию в СОД 40 Гр получили 4 пациента. Неoadьювантную полихимиотерапию (ПХТ) получили 17 пациентов (цисплатин, навельбин или этопозид). Два пациента получили неoadьювантное последовательное химиолучевое лечение: лучевая терапия в эквивалентной дозе 40 Гр в режиме стандартного фракционирования (РОД 2 Гр) и полихимиотерапия по схеме цисплатин, навельбин. Адьювантная лучевая терапия проведена у 19 пациентов, адьювантная полихимиотерапия — у 35.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием программы SPSS 17. Сравнение двух и более групп по качественным признакам выполнено по критерию χ^2 Пирсона, по бинарным (таблицы сопряженности 2×2) критериям χ^2 с поправкой Yates или точному критерию Фишера в соответствии с условиями их применимости. Для оценки отдаленных результатов лечения рассчитаны показатели выживаемости — общей выживаемости по методу Каплана-Мейера. Начало отсчета — дата операции. Для сравнения данных по выживаемости в двух группах использовался критерий log rank. Сравнение групп по отдаленным результатам лечения проводилось также по величине относительного риска смерти от основного заболевания. Рассчитывались 95%-ный доверительный интервал отношения рисков и уровень значимости различий рисков. Относительный риск и его 95%-ный доверительный интервал вычислялись с использованием регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$. Все значения p были двусторонними.

Результаты

Послеоперационные осложнения отмечены в 61 случае. Частота послеоперационных осложнений составила 33,9%. Эмпиема плевры имела место у 35 пациентов (19,4%), несостоятельность шва дыхательных путей — 32 (17,7%), пневмония — у 16 (8,8%), раневая инфекция — у 12 (6,7%), внутриплевральное кровотечение — у 11 (6,1%), респираторный дистресс синдром — 5 (2,8%), ТЭЛА — у 4 (2,2%), хилоторакс — у 2 (1,1%), ОНМК — у 2 (1,1%). В течение 30 дней после операции или до выписки из стационара умерло 32 пациента. Послеоперационная летальность составила 17,8%.

При изучении зависимости послеопераци-

онной летальности от возраста, выполнения резекции бифуркации трахеи, ранее проведенной химиотерапии выявлено, что данные факторы на летальность не влияли.

По данным моновариантного анализа, статистически значимо ассоциированными со смертью пациентов оказались количество пораженных опухолью структур и/или органов средостения и развитие бронхоплевральной фистулы.

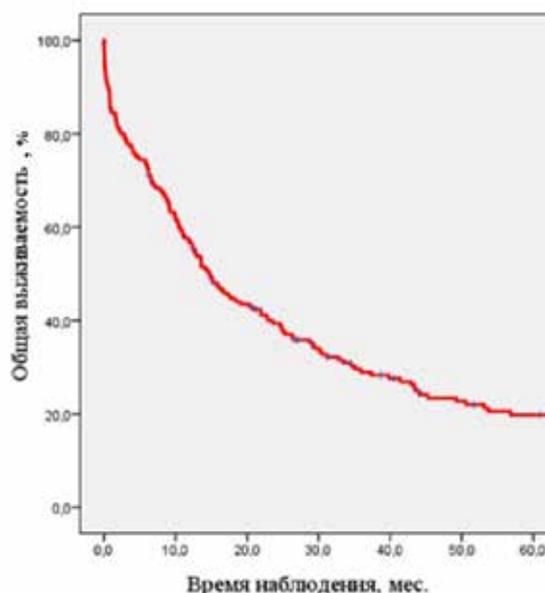
У пациентов с поражением 2 и более структур средостения риск смерти в раннем послеоперационном периоде выше в 2,2 раза (95% ДИ 1,0-4,8) по сравнению с пациентами, у которых была поражена лишь одна структура средостения ($p\chi^2=0,004$).

У пациентов с несостоятельностью шва дыхательных путей риск смерти выше в 5,6 раза (95% ДИ 2,39-13,2) по сравнению с пациентами без этого осложнения ($p < 0,001$).

Совершенно очевидно, что риск смерти после операции в период освоения и внедрения столь сложных оперативных вмешательств был выше в 3,1 раза (95% ДИ 1,27-7,66) по сравнению с периодом, когда они стали рутинными ($p=0,01$). Среди пациентов, оперированных в период с 2008 по 2012 годы послеоперационная летальность составила 9,2%.

За период наблюдения от основного заболевания умерли 130 (72,2%) пациентов, от других причин 15 пациентов. Трехлетняя общая выживаемость (ОВ) с учетом послеоперационных летальных случаев составила $28,9 \pm 3,5\%$, пятилетняя $19,8 \pm 3,2\%$, десятилетняя — $12,1 \pm 3,2\%$,

Рис. 5. График ОВ пациентов с местно-распространенным рТ4 НМРЛ после радикального хирургического лечения



МВ $14,9 \pm 1,9$ мес. (95 % ДИ $11,2 \pm 18,4$) (рис. 5).

Для выявления факторов, связанных с ОВ, был проведен моновариантный анализ с использованием регрессионной модели Кокса, а также анализ с применением теста log rank.

Статистически значимых различий ОВ пациентов в зависимости от наличия или отсутствия таких признаков, как инвазия первичной опухоли в пищевод ($p=0,066$), верхнюю полую вену ($p=0,09$), трахею ($p=0,23$), аорту ($p=0,52$), ЛП ($p=0,35$) или интраперикардальные отрезки сосудов корня легкого ($p=0,63$), выявлено не было.

Статистически значимо ассоциированы со смертью степень дифференцировки опухоли, количество пораженных опухолью структур средостения и степень поражения регионарного лимфоаппарата (N-статус).

Пятилетняя ОВ в группе пациентов с высокодифференцированной (Grade 1) опухолью ($n=24$) составила $22,0 \pm 8,7\%$, МВ $20,3 \pm 7,9\%$ мес. (95% ДИ $4,9-35,7$), с умереннодифференцированной (Grade 2) ($n=108$) $25,0 \pm 4,5$, МВ $16,5 \pm 3,8$ мес. (95% ДИ $9,0-24,0$), с низкодифференцированной (Grade 3) ($n=48$) – $7,6 \pm 4,1\%$, МВ $10,0 \pm 1,5$ мес. (95% ДИ $9,0-24,0$).

При этом статистически значимо отличается ОВ в группах с Grade 3 и Grade 1 ($plogrank=0,033$), а также в группах Grade 3 и Grade 2 ($plogrank=0,01$). Статистически значимых различий ОВ пациентов с Grade 1 и Grade 2 выявлено не было ($plogrank=0,64$). При Grade 3 риск неблагоприятного исхода увеличивается в 1,7 раза (95% ДИ ОР $1,2-2,4$) по сравнению с Grade 1 – 2 ($p=0,005$). Пятилетняя ОВ в группе пациентов с высокодифференцированной (Grade 1) или умереннодифференцированной опухолью (Grade 2) составила $24,2 \pm 4,0\%$, МВ $17,4 \pm 3,6\%$ мес. (95% ДИ $10,4-24,4$).

Отдаленные результаты лечения напрямую определялись количеством пораженных органов и/или анатомических структур. Так, в группе пациентов с поражением одной из структур средостения риск неблагоприятного исхода выше в 2 раза (95% ДИ ОР $1,4-2,8$), чем в группе с поражением 2 и более структур средостения ($p<0,001$). Пятилетняя ОВ в группе с инвазией в 1 из структур составила $27,0 \pm 4,5\%$, МВ $24,9 \pm 4,9$ мес. (95% ДИ $15,3-34,4$). При поражении 2 структур пятилетняя ОВ составила всего $9,8 \pm 4,7\%$, МВ $11,3 \pm 2,0$ мес. (95% ДИ $7,4-15,1$). При поражении более 2-х структур однолетняя выживаемость составила всего $42,1 \pm 11,3\%$. Никто из пациентов не пережил даже трехлетний срок наблюдения.

Наличие метастазов в медиастинальных лимфоузлах (pN2) увеличивает риск неблагоприятного исхода в 1,2 раза (95% ДИ ОР $1,0-1,4$)

по сравнению с pN0-1 ($p=0,038$). У пациентов без метастазов в медиастинальных лимфоузлах (pN0-1) пятилетняя выживаемость составила $26,0 \pm 5,2\%$, МВ $22,7 \pm 6,1$ мес. (95% ДИ $10,9-34,7$). В группе пациентов с метастазами в лимфоузлах средостения (pN2) пятилетняя ОВ составила $14,7 \pm 3,8\%$, МВ $13,6 \pm 2,5$ мес. (95% ДИ $8,9-18,4$).

Показатели степени дифференцировки опухоли (Grade 3/Grade 1-2), количества пораженных структур или органов средостения (две и более/одна и три и более/одна), степени поражения регионарного лимфоаппарата (pN2/pN0-1), статистически значимо влияющие на ОВ, были включены в мультивариантный анализ.

Учитывая основное условие применимости регрессионной модели Кокса – пропорциональность рисков, а также выявленную зависимость риска смерти в послеоперационном периоде от количества пораженных структур средостения, многофакторный анализ проводился без учета послеоперационных летальных случаев. По результатам анализа установлено, что независимыми факторами прогноза ОВ являются наличие метастазов в лимфоузлах средостения (pN2) и поражение 2 и более структур или органов средостения.

В зависимости от наличия или отсутствия факторов неблагоприятного прогноза пациенты распределены на три группы. В первую группу включены пациенты без неблагоприятных факторов прогноза, во вторую – пациенты с одним из двух факторов (pN2 или поражение 2 и более структур или органов средостения), в третью – с наличием 2 факторов неблагоприятного прогноза. Общая выживаемость в группах представлена на рисунке 6 А.

В первой группе пациентов ($n=54$) пятилетняя ОВ составила $30,6 \pm 6,5\%$, МВ – $25,0 \pm 7,9$ мес. (95% ДИ $9,5-40,4$). Во второй группе ($n=82$) – $20,9 \pm 4,8\%$, МВ $19,1 \pm 4,7$ мес. (95% ДИ $9,9-28,3$). В третьей группе ($n=44$) пятилетняя ОВ составила всего $3,8 \pm 3,5\%$, МВ $6,7 \pm 3,9$ мес. (95% ДИ $0-14,3$). Различия между тремя группами статистически значимы ($p<0,001$). При этом статистически значимо отличается ОВ в третьей группе от каждой из двух других групп ($p<0,001$). Статистически значимых различий ОВ в первой и второй группах не выявлено ($p=0,35$).

Проведен сравнительный анализ ОВ в группе пациентов без факторов неблагоприятного прогноза или всего с одним из факторов (pN2 или поражение 2 и более структур или органов средостения) и в группе с поражением 2 структур средостения и наличием метастазов в медиастинальных лимфоузлах.

Пятилетняя ОВ в группе пациентов без

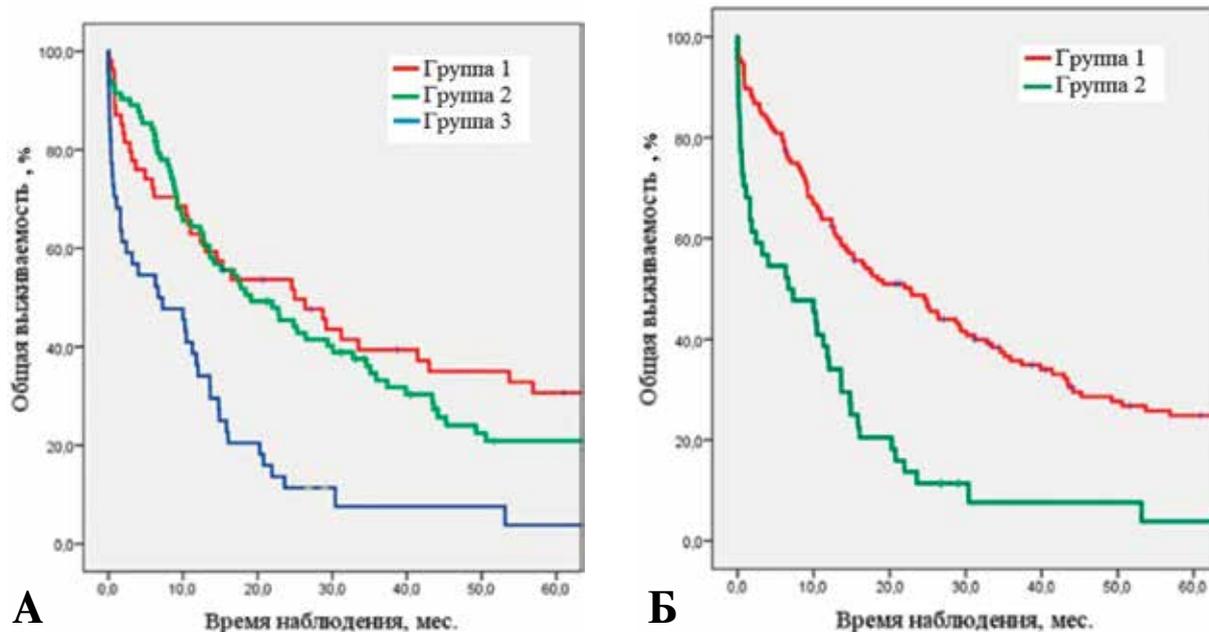


Рис. 6. ОВ пациентов с местно-распространенным НМРЛ. А – в зависимости от отсутствия или наличия одного или 2 факторов неблагоприятного прогноза, pN2 и/или поражения 2 и более структур или органов средостения. Б – в зависимости от наличия или отсутствия неблагоприятных факторов прогноза, pN2 и/или поражения 2 и более структур или органов средостения ($p < 0,001$)

факторов неблагоприятного прогноза или всего с одним из факторов составила $24,9 \pm 3,9\%$, МВ $22,8 \pm 4,4\%$ мес. (95% ДИ 14,2-31,4). У пациентов с двумя факторами неблагоприятного прогноза (pN2 и поражение 2 и более структур или органов средостения) пятилетняя ОВ составила всего $3,8 \pm 3,5\%$ ($p < 0,001$) (рис. 6 Б).

Обсуждение

Местно-распространенный Т4 НМРЛ с инвазией в структуры средостения долгое время считали нерезектабельным. Это было закреплено в основополагающих документах: классификации TNM и национальных клинических рекомендациях по лечению рака легкого [13].

Благодаря работе, проводимой на протяжении десятилетий отдельными хирургическими школами, удалось доказать целесообразность применения хирургического метода у тщательно отобранных, функционально сохранных пациентов без метастазов в лимфоузлах средостения [6, 7, 8, 11, 14]. Была показана достижимость пятилетней ОВ на уровне от 20 до 43 % с учетом послеоперационной летальности [7, 8].

Это привело к изменениям в 7-й редакции классификации TNM, T4N0-1M0 стали относить к потенциально резектабельной IIIA стадии.

В нашем исследовании пятилетняя ОВ у пациентов с IIIA (T4N0-1M0) стадией заболевания и поражением всего одной из структур средостения составила $30,6 \pm 6,5\%$.

По нашему мнению, на сегодняшний день альтернативы хирургическому лечению пациентов данной категории нет. Работы, в которых показывается долгосрочная выживаемость при химиолучевом лечении пациентов с местно-распространенным Т4 НМРЛ имеют существенный недостаток, заключающийся в некорректном стадировании. Так, в публикации результатов ретроспективного исследования, охватывающего опыт химиолучевого лечения 144 пациентов в период с 1999 по 2005 гг, сообщается о достижении медианы выживаемости 22,1 мес., трехлетней выживаемости 32,1% [15]. При включении пациентов в исследование отсутствовало морфологическое подтверждение метастатического поражения медиастинальных лимфоузлов. Верификация распространения опухоли на структуры средостения с помощью инвазивных методов имела место лишь у 35 % пациентов [15]. По этой причине результаты подобных исследований нельзя считать достоверными.

Несмотря на продемонстрированную эффективность хирургического метода в лечении пациентов данной категории, его применение не стало массовым. Современные клинические рекомендации именуют радикальное оперативное лечение предпочтительным у пациентов с местно-распространенным НМРЛ IIIA (T4N0-1) стадии, но выбор варианта лечения возлагается на хирурга, чьи способности могут варьировать в значительных пределах. В связи с отсутствием

общепринятых объективных критериев резектабельности некоторые хирурги, не владеющие техникой комбинированного оперативного вмешательства, отдают предпочтение консервативным методам специального лечения. Как правило, такие специалисты становятся убежденными противниками операций с резекцией структур или органов средостения, ссылаясь на относительно высокую летальность, которая, по данным литературы, может достигать 19,1% [14]. Следует отметить, что данная проблема актуальна на этапе освоения любого агрессивного метода лечения. Ее решение немыслимо без накопления опыта, совершенствования техники оперативного вмешательства и протоколов периоперационного ведения пациента. Результаты нашего исследования говорят о возможности снижения послеоперационной летальности по мере накопления опыта почти в 3 раза до значений, наблюдаемых после стандартной пневмонэктомии [16].

Если у пациента с IIIA стадией заболевания есть шанс получить хирургическое лечение, то в отношении пациентов с IIIB (N2) стадией существует стойкое предубеждение о его бесперспективности. Эффективность хирургического лечения пациентов IIIB (N2) стадии изучена крайне недостаточно. Самые крупные серии насчитывают всего несколько десятков наблюдений [7, 8, 17]. Сообщается о достижимости пятилетней ОВ на уровне от 8 до 17,7% [8, 17]. Мы считаем совершенно необоснованными выводы о нецелесообразности комбинированных операций у пациентов с местно-распространенным НМРЛ IIIB стадии, основанные всего на нескольких десятках наблюдений.

Значение количества пораженных структур средостения, инвазия в каждую из которых является основанием для установления критерия pT₄, ранее никем не изучалось. Нами установлено, что поражение двух и более структур средостения, а также наличие метастазов в медиастинальных лимфоузлах (pN2) являются независимыми факторами неблагоприятного прогноза выживаемости пациентов с местно-распространенным (pT4N0-2) НМРЛ.

При поражении метастазами медиастинальных лимфоузлов пятилетняя выживаемость, по нашим данным, составляет 14,7±3,8%, при распространении первичной опухоли на 2 и более структур или органов средостения – 9,8±4,7%.

Наличие только одного из двух факторов (либо N2, либо инвазия первичной опухоли в 2 и более органов или структур средостения) не препятствует достижению приемлемых отдаленных результатов, пятилетняя ОВ составляет 20,9±4,8%.

Таким образом, само по себе наличие ме-

тастазов в медиастинальных лимфоузлах (pN2) или поражение 2 и более медиастинальных органов или структур у пациента с местно-распространенным (pT₄) НМРЛ нельзя рассматривать в качестве противопоказания к оперативному лечению. Присутствие одного из этих факторов, вероятно, должно быть показанием к включению в схему лечения неоадьювантных и адьювантных специальных воздействий. Сочетание же обоих факторов является крайне неблагоприятным, пятилетняя выживаемость составляет всего 3,8±3,5%. Мы считаем, что даже в этих случаях хирургическое лечение показано. Накопленный опыт выполнения комбинированных операций, а также современный уровень развития анестезиологии и интенсивной терапии делает оперативное вмешательство с резекцией структур средостения достаточно безопасным. Удаление пораженного легкого предупреждает развитие таких опасных осложнений, как легочное кровотечение и деструктивный воспалительный процесс в заблокированном центральной опухолью легком.

Решение о тактике лечения пациента с местно-распространенным НМРЛ с инвазией в структуры средостения должно приниматься индивидуально с учетом всех факторов онкологического риска и риска функциональной переносимости. Пациент должен быть проинформирован о низкой эффективности консервативной терапии, о риске и возможных осложнениях оперативного вмешательства с учетом функции жизненно важных органов и систем, а также о том, что радикальная операция является единственным потенциально излечивающим методом лечения. Выбор метода лечения должен оставаться за пациентом.

Выводы

1. У пациентов с местно-распространенным pT4N0-2M0 НМРЛ с инвазией в структуры средостения методом выбора является хирургическое лечение. Наилучшие результаты могут быть получены у пациентов без метастазов в медиастинальных лимфоузлах (pT4N0-1M0), пятилетняя ОВ составляет 26,0±5,2%.

2. Независимыми неблагоприятными факторами прогноза при местно-распространенном НМРЛ IIIA-IIIIB (pT4N0-2M0) стадий являются поражение 2 и более структур или органов средостения (ОР = 2,0; 95 % ДИ 1,4-2,8; p<0,001) и наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах (pN2) (ОР = 1,2; 95 % ДИ 1,0-1,4; p=0,038).

3. При наличии только одного фактора (либо поражения двух и более структур средостения, либо pN2) пятилетняя ОВ составляет

20,9±4,8%, МВ 19,1±4,7 мес. (95% ДИ 9,9-28,3).

4. У пациентов с двумя факторами неблагоприятного прогноза (pN2 и поражение 2 и более структур или органов средостения) пятилетняя ОВ составляет 3,8±3,5%.

ЛИТЕРАТУРА

1. Океанов АЕ, Моисеев ПИ, Левин ЛФ. Статистика онкологических заболеваний в Республике Беларусь. Минск, РБ; 2014. 382 с.
2. McPhail S, Johnson S, Greenberg D, Peake M, Rous B. Stage at diagnosis and early mortality from cancer in England. *Br J Cancer*. 2015 Mar 31;112(15):S108-S115. doi:10.1038/bjc.2015.49.
3. Колбанов КИ, Трахтенберг АХ, Пикин ОВ, Рябов АБ, Глушко ВА. Хирургическое лечение больных резектабельным немелкоклеточным раком легкого. *Исследования и Практика в Медицине*. 2014;1(1):16-23. doi: http://dx.doi.org/10.17709/2409-2231-2014-1-1-16-23.
4. Schuurman MS, Groen HJM, Pruijm J, Janssen-Heijnen MLG, Pukkala E, Siesling S. Temporal trends and spatial variation in stage distribution of non-small cell lung cancer in the Netherlands. *OA Epidemiology*. 2014 Jul 18;2(1):10.
5. Gonzalo Varela I and Pascal Alexandre Thomas 2 Surgical management of advanced non-small cell lung cancer. *J Thorac Dis*. 2014 May;6(Suppl 2):S217-S223. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2014.04.34.
6. Dartevelle PG. Herbert Sloan Lecture. Extended operations for the treatment of lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 1997 Jan;63(1):12-9.
7. Osaki T, Sugio K, Hanagiri T, Takenoyama M, Yamashita T, Sugaya M, et al. Survival and prognostic factors of surgically resected T4 non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2003 Jun;75(6):1745-51; discussion 1751.
8. Yildizeli B, Dartevelle PG, Fadel E, Mussot S, Chapelier A. Results of primary surgery with T4 non-small cell lung cancer during a 25-year period in a single center: the benefit is worth the risk. *Ann Thorac Surg*. 2008 Oct;86(4):1065-75; discussion 1074-5. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.07.004.
9. Izbicki JR, Passlick B, Pantel K, Pichlmeier U, Hosch SB, Karg O, et al. Effectiveness of radical systematic mediastinal lymphadenectomy in patients

with resectable non-small cell lung cancer: results of a prospective randomized trial. *Ann Surg*. 1998 Jan;227(1):138-44.

10. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest*. 1997 Jun;111(6):1718-23.

11. Spaggiari L, D' Aiuto M, Veronesi G, Pelosi G, de Pas T, Catalano G, et al. Extended pneumonectomy with partial resection of the left atrium, without cardiopulmonary bypass, for lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2005 Jan;79(1):234-40.

12. Еськов С, Жарков В. Хирургическая техника резекции левого предсердия при раке легкого. *Онкол Журн*. 2012;6(2):35-41.

13. Mountain CF. Revisions in the international system for staging lung cancer. *Chest*. 1997 Jun;111(6):1710-17.

14. Pitz CC, Brutel de la Riviere A, van Swieten HA, Westermann CJ, Lammers JW, van den Bosch JM. Results of surgical treatment of T4 non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003 Dec;24(6):1013-18.

15. Gielda BT, Marsh JC, Zusag TW, Faber LP, Liptay M, Basu S, et al. Split-course chemoradiotherapy for locally advanced non-small cell lung cancer: a single-institution experience of 144 patients. *J Thorac Oncol*. 2011 Jun;6(6):1079-86. doi: 10.1097/JTO.0b013e3182199a7c.

16. Mansour Z, Kochetkova EA, Santelmo N, Meyer P, Wihlm JM, Quoix E, et al. Risk factors for early mortality and morbidity after pneumonectomy: a reappraisal. *Ann Thorac Surg*. 2009 Dec;88(6):1737-43. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.07.016.

17. Farjah F, Wood DE, Varghese TK Jr, Symons RG, Flum DR. Trends in the operative management and outcomes of T4 lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2008 Aug;86(2):368-74. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.04.090.

Адрес для корреспонденции

220116, Республика Беларусь,
г. Минск, ул. Семашко, д. 8,
УЗ «9-я городская клиническая больница»,
торакальное отделение,
тел. моб.: +375 29 115-77-36,
e-mail: 445e@mail.ru,
Еськов Сергей Александрович

Сведения об авторах

Жарков В.В., д.м.н., профессор, заведующий отделом хирургии ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова».

Еськов С.А., заведующий торакальным отделением УЗ «9-я городская клиническая больница».

Ерохов В.В., врач-хирург торакального отделения УЗ «9-я городская клиническая больница».

Поступила 20.04.2016 г.