

О.П. Колеснік, А.І. Шевченко

РЕЗУЛЬТАТИ ХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ ХВОРИХ З I-II СТАДІЯМИ НЕДРІБНОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНІ

Запорізький державний медичний університет, Україна

Реферат. В дослідження включено 254 хворих з I-II стадією недрібноклітинного раку легені, що проходили лікування у відділенні торакальної хірургії Запорізького обласного клінічного онкологічного диспансеру. Усі хворі за об'ємом виконаної лімфодиссекції розділені на дві групи. Перша група (n=173) - хворі, яким виконано лімфодиссекцію у об'ємі D0-D1 (неповна медіастінальна лімфодиссекція.) Друга група (n=81) - хворі, яким виконано лімфодиссекцію у об'ємі D2 (повна/систематична медіастінальна лімфодиссекція). Повна/систематична медіастінальна лімфодиссекція виявилась особливо ефективною у хворих з плоскоклітинною формою недрібноклітинного раку легені (p=0,021), при наявності пухлини ≥ 3 см у діаметрі (p=0,035), при виконанні пневмонектомії (p=0,000), а також у пацієнтів з II стадією недрібноклітинного раку легені (p=0,047). Не відмічається значної різниці у виживаності хворих з I стадією в залежності від проведення різного об'єму лімфодиссекції (p=0,33). Лімфодиссекція у об'ємі повної/систематичної медіастінальної лімфодиссекції не покращує виживаність хворих при гіперекспресії CD31/CD34, панцитокератину, Her-2/neu та p53 у первинній пухлині. У хворих з високим рівнем експресії Ki-67, EGFR та E-кадгерину виконання повної/систематичної медіастінальної лімфодиссекції значно покращує результати лікування.

Ключові слова: недрібноклітинний рак легені, виживаність, молекулярні маркери, лімфодиссекція

Незважаючи на вагомий досягнення у ранній діагностиці і лікуванні злоякісних новоутворень, онкозахворюваність залишається високою. В Україні у 2011 р. захворюваність на злоякісні новоутворення склала 370,7 на сто тисяч населення, що на 15% більше ніж у 2001 р. (316,6 на сто тисяч населення). По прогнозах, до 2020 р. передбачається підвищення захворюваності на злоякісні новоутворення, у тому числі і на рак легені, більше ніж на 25 % [1]. Основним методом лікування хворих з ранніми стадіями недрібноклітинного раку легені (НДКРЛ) залишається операція [4, 5, 6]. Проведення оперативного лікування у хворих з НДКРЛ включає не тільки видалення частки легені або всієї легені, а також і видалення клітковини середостіння з лімфатичними судинами та лімфатичними вузлами - лімфодиссекція [2, 3, 7, 8].

М а т е р і а л і м е т о д и

До дослідження включено 254 хворих з I-II стадією НДКРЛ, що проходили лікування у відділенні торакальної хірургії Запорізького обласного клінічного онкологічного диспансеру. Всі хворі за об'ємом виконаної лімфодиссекції розділені на дві групи. Перша група (n=173) - хворі, яким виконано лімфодиссекцію у об'ємі D0-D1 - неповна медіастінальна лімфодиссекція (НПМЛД). Друга група (n=81) - хворі, яким виконана лімфодиссекція у об'ємі D2 - повна/систематична медіастінальна лімфодиссекція (ПСМЛД). За стандартом Європейської асоціації торакальної хірургії, об'єм повної/систематичної

лімфодиссекції праворуч включає паратрахеальні лімфатичні вузли, від підключичних судин до трахеобронхіального кута, біфуркаційні вузли, параезофагеальні та лімфатичні вузли нижньої легеневої зв'язки. Об'єм ПСМЛД ліворуч включає лімфатичні вузли аортального вікна, паратрахеальні лімфатичні вузли, біфуркаційні та параезофагеальні а також лімфатичні вузли нижньої легеневої зв'язки.

Результати та обговорення

У таблиці 1 показано розподіл хворих в залежності від клініко-морфологічних факторів та об'єму виконаної лімфодиссекції.

Відмічається, що хворим з центральною локалізацією та плоскоклітинною гістологічною формою пухлини, а також хворим, яким виконано пневмонектомію, частіше проводили ПСМЛД (p<0,05).

Надалі нами виконано аналіз зв'язку виживаності хворих із ранніми стадіями НДКРЛ в залежності від проведення різного об'єму лімфодиссекції.

У таблицях 2 та 3 представлені дані щодо зв'язку виживаності хворих, яким виконано ПСМЛД або НПМЛД, з різними клініко-морфологічними факторами у хворих з ранніми стадіями НДКРЛ.

Як видно з представлених таблиць, ПСМЛД особливо ефективна у хворих з плоскоклітинною формою НДКРЛ. У данній категорії пацієнтів виживаність значно покращується при проведенні ПСМЛД (p=0,021). Аналіз виживаності також підтверджує ці дані: середня виживаність хворих із плоскоклітинним раком легені I-II стадії після виконання НПМЛД становить $45,5 \pm 2,7$ міс. (95 % ВІ; 40,3-50,8 міс.), в той час, як у хворих, яким виконано ПСМЛД, - $54,1 \pm 2,4$ міс. (95 % ВІ; 49,4-58,9 міс.).

У хворих із пухлинами ≥ 3 см у діаметрі також значно покращується виживання при виконанні ПСМЛД (p=0,035) (рис. 1). Так, 75-й процентиль виживаності склав 17 місяців у групі НПМЛД та 29 місяців у групі пацієнтів, яким виконано ПСМЛД. В той же час не виявлено різниці у виживанні хворих на НДКРЛ з пухлинами до 3 см у діаметрі після виконання різних видів лімфодиссекції.

ПСМЛД покращує виживаність хворих, яким виконується пневмонектомія (p=0,000) (рис. 2). При виконанні ПСМЛД виживаність складає $49,8 \pm 2,9$ міс. (95 % ВІ 44,2-55,4 міс.), при НПМЛД - $24,9 \pm 3,8$ міс. (95 % ВІ 17,6-32,3 міс.).

Як і очікувалось, ПСМЛД покращує виживання хворих з N1 статусом (p=0,005). Так, у хворих, яким виконували НПМЛД, виживаність при N1 та N0 статусах значно відрізнялась.

Таблиця 1. Зв'язок клініко-морфологічних факторів з об'ємом лімфодиссекції у хворих з ранніми стадіями НДКРЛ

Фактор	НПМЛД	ПСМЛД	p
Вік			
36-59	81	36	0,77
60-74	88	44	
75-89	4	1	
Стать			
Чоловіки	142	71	0,17
Жінки	31	10	
ІМТ			
≥30 кг/м ²	143	70	0,28
<30 кг/м ²	30	11	
Локалізація			
Периферичний	119	34	0,000
Центральний	54	47	
T			
T1	24	8	0,45
T2	141	71	
T3	8	2	
N			
N0	48	25	0,36
N1	125	56	
Стадія			
I стадія	91	42	0,51
II стадія	82	39	
Гістологія			
Неплюскоклітинний	79	26	0,03
Плюскоклітинний рак	94	55	
Морфологічне диференціювання			
G1	39	20	0,81
G2	87	42	
G3	47	19	
Вид оперативного втручання			
Лобектомія	134	26	0,00
Пневмонектомія	39	55	
Розмір пухлини			
≥3 см	42	14	0,14
<3 см	131	67	

Вживаність пацієнтів з N0 статусом складала $45,3 \pm 2,2$ міс. (95% ВІ 41,0-49,6 міс.), в той час як аналогічний показник у хворих з N1 статусом був $34,8 \pm 3,8$ міс. (95% ВІ 27,2-42,3 міс.). У хворих, яким виконано ПСМЛД, різниці у виживанні пацієнтів з N0 та N1 статусом не відмічено ($p=0,10$).

За даними численних досліджень, залишається дискусійним питанням проведення ПСМЛД у хворих з ранніми стадіями НДКРЛ.

Нами проаналізовано виживання хворих в залежності від стадії та проведення лімфодиссекції. На рисунках 3 та 4 представлено виживаність хворих з першою та другою стадіями, яким проведено різні види лімфодиссекції.

Як видно з рисунка 3, не відмічається значної різниці у виживаності хворих з I стадією НДКРЛ в

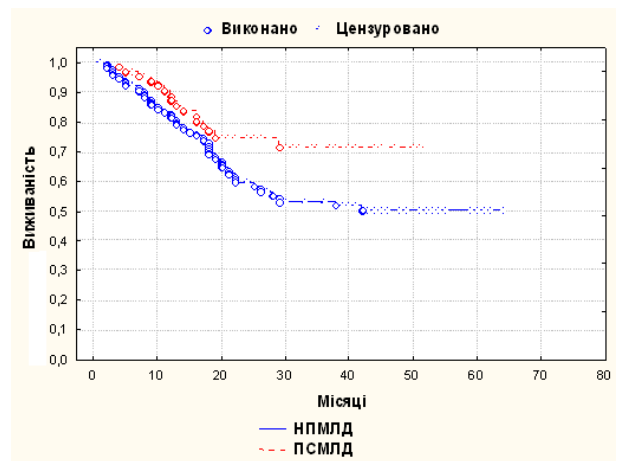


Рис. 1. Вживаність хворих на ранні стадії НДКРЛ, з пухлинами ≥ 3 см, в залежності від об'єма лімфодиссекції

залежності від проведення різного об'єму лімфодиссекції ($p=0,33$). Так, виживаність хворих з I стадією НДКРЛ, яким виконано НПМЛД, склала $47,4 \pm 2,5$ міс. (95 % ВІ 42,5-52,3 міс.), в той час як виживаність пацієнтів, яким проведено ПСМЛД - $52,5 \pm 3,2$ міс. (95 % ВІ 46,3-58,8 міс.). Хоча і відмічається різниця у середній виживаності, але вона статистично не вірогідна. Окрім того, 75-й перцентиль виживання склав 30 місяців у групі хворих з НПМЛД та 31 місяць у пацієнтів з ПСМЛД.

У пацієнтів з II стадією НДКРЛ об'єм лімфодиссекції значно впливає на виживаність ($p=0,047$). При виконанні ПСМЛД виживаність даної групи хворих становила $40,2 \pm 2,9$ міс. (95 % ВІ 34,6-45,9 міс.), а при НПМЛД - $37,5 \pm 2,9$ міс. (95 % ВІ 31,8-43,2 міс.). Причому, як видно з рисунка 4, погіршення виживання спостерігається після 18 місяців спостереження: медіана виживання у групі НПМЛД склала 29 місяці, в той час як у хворих, яким виконано ПСМЛД, медіана виживання не досягнена.

Окремим питанням, що вивчалось, було визначення впливу молекулярних особливостей пухлини на ефективність різних видів лікування хворих, у тому числі і на ефективність лімфодиссекції.

Відмічається, що при гіперекспресії рецепторів епідермальних чинників росту (Her-2/neu)

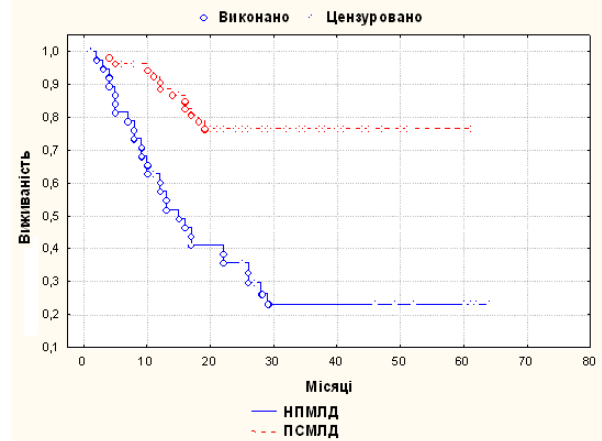


Рис. 2. Вживаність хворих з ранніми стадіями НДКРЛ, яким виконано пневмонектомією, в залежності від об'єму лімфодиссекції

Таблиця 2. Зв'язок клінічних факторів з ефективністю лімфодиссекції у хворих з I-II стадіями НДКРЛ

Фактор	ПСМЛД		Об'єм лімфодиссекції			
	Вижили	Померли	р	Вижили	Померли	р
			Вік			
36-59	30	6		51	30	
60-74	34	10	0,70	56	32	0,89
75-89	1	0		3	1	
			Стать			
Чоловіки	57	14		90	52	
Жінки	8	2	0,63	11	20	0,54
			pT			
T1	8	0		18	6	
T2	55	16	0,25	86	55	0,33
T3	2	0		6	2	
			pN			
N0	17	8		23	25	
N1	46	8	0,64	87	38	0,007
			Локалізація			
Периферичний	36	11		31	23	
Центральний	29	5	0,25	79	40	0,17
			Розмір пухлини			
<3 см	14	0		34	8	
≥3 см	51	16	0,03	76	55	0,005
			Об'єм оперативного втручання			
Лобектомія	22	4		99	35	
Пульмонектомія	43	12	0,36	11	28	0,000
			ІМТ			
≥30 кг/м ²	54	16		91	52	
<30 кг/м ²	11	0	0,07	19	11	0,57
			Стадія			
I стадія	36	6		67	24	
II стадія	29	10	0,16	43	39	0,003
			ІППС			
Виконано	54	13		105	51	
Не виконано	11	3	0,55	4	12	0,001
Виконано	37	7		68	41	
Не виконано	28	9	0,25	42	22	0,39

виконання ПСМЛД значно не покращує виживання хворих з ранніми стадіями НДКРЛ. В той час як у хворих з високим рівнем експресії Ki-67 та E-кадгерину виконання ПСМЛД значно покращує результати лікування. Так, при експресії Ki-67 ≥25% у первинній пухлині хворих виживаність після виконання НПМЛД складає 33,0±2,6 міс. (95 % ВІ 27,8-38,2 міс.), а при виконанні ПСМЛД виживаність збільшується до 39,4±2,8 міс. (95 % ВІ 33,9-44,9 міс.). Різниця у виживаності двох груп статистично вірогідно відрізняється (p=0,005). Схоже покращення відбувається і у хворих з високим рівнем експресії E-кадгерину. При виконанні НПМЛД виживаність пацієнтів з I-II стадіями НДКРЛ складає 39,9±2,8 міс. (95 % ВІ 34,4-45,4 міс.), в той же час у хворих з ПСМЛД - 44,6±2,2 міс. (95 % ВІ 40,3-49,0 міс.) (p=0,006).

Також виживання хворих значно покращується при виконанні ПСМЛД за наявності високої експресії EGFR. Виживаність пацієнтів з високою експресією маркера при виконанні ПСМЛД складає 38,9±3,2 міс. (95 % ВІ 32,7-45,2 міс.), а при НПМЛД 32,2±2,8 міс. (95 % ВІ 26,6-37,8 міс.). Різниця між двома групами статистично вірогідна (p=0,02).

Лімфодиссекція у об'ємі ПСМЛД не покращує виживаність хворих при гіперекспресії CD31/CD34, панцитокератину, Her-2/neu та p53 у первинній пухлині.

Відмічено значну різницю у виживанні хворих з I стадією НДКРЛ та високою експресією Ki-67 при виконанні НПМЛД та ПСМЛД. Так, виживання даної категорії пацієнтів після виконання НПМЛД складало 34,4±3,4 міс. (95 % ВІ

Таблиця 3. Зв'язок морфологічних факторів з ефективністю лімфодиссекції у хворих з I-II стадіями НДКРЛ

Фактор	Об'єм лімфодиссекції					
	ПСМЛД		р	НПМЛД		р
	Вижили	Померли		Вижили	Померли	
Гістологічна форма пухлини						
Неплоскоклітинний рак	17	9	0,024	46	33	0,12
Плоскоклітинний рак	46	7		64	30	
Морфологічне диференціювання пухлини						
G1	15	5	0,44	22	17	0,52
G2	36	6		56	31	
G3	14	5		32	15	
Ki-67						
1	22	8	0,21	53	14	0,000
2	32	6		36	45	
CD-31/CD-34						
1	10	34	0,37	54	23	0,091
2	6	29		50	35	
Панцитокератин						
1	2	3	0,03	12	7	0,44
2	39	5		76	36	
Her-2/neu						
1	54	5	0,000	91	23	0,000
2	9	10		15	36	
p53						
1	20	6	0,22	46	22	0,172
2	40	6		47	33	
EGFR						
1	34	2	0,005	59	7	0,000
2	21	10		24	42	
E-Cadherin						
1	15	10	0,04	18	19	0,345
2	27	5		41	34	

27,7-41,1 міс.), а після виконання ПСМЛД - 44,3±2,6 міс. (95 % ВІ 39,2-49,4 міс.) (рис. 5).

Вживання хворих з I стадією та різним рівнем експресії молекулярних маркерів Her-2/neu, EGFR, CD31/CD34, p53, E-кадгерину, панцитокератину не залежало від об'єму виконання лімфодиссекції

Таким чином, виконання ПСМЛД значно покращує виживаність у хворих з I-II стадіями

НДКРЛ (p=0,021). Особливо ефективною ПСМЛД виявилась у хворих з розміром пухлини ≥3 см (p=0,035), у пацієнтів, яким виконано пневмонектомію (p=0,000), а також у пацієнтів з N1 статусом лімфатичних вузлів (0,005). ПСМЛД значно покращує виживаність хворих із II стадією НДКРЛ та не впливає на виживаність хворих з I стадією НДКРЛ, якщо не враховувати



Рис. 3. Вживаність хворих з I стадією НДКРЛ в залежності від об'єму лімфодиссекції

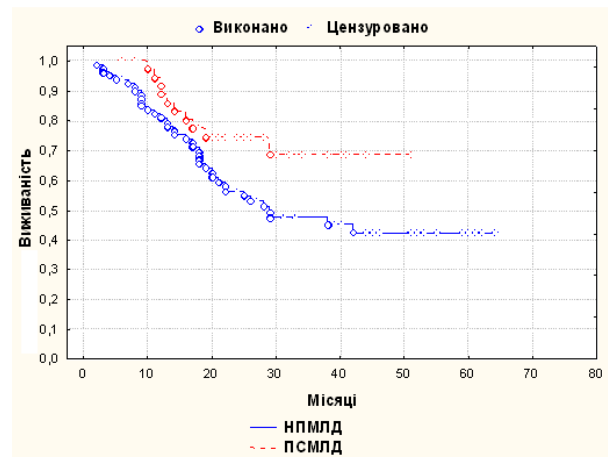


Рис. 4. Вживаність хворих з II стадією НДКРЛ в залежності від об'єму лімфодиссекції

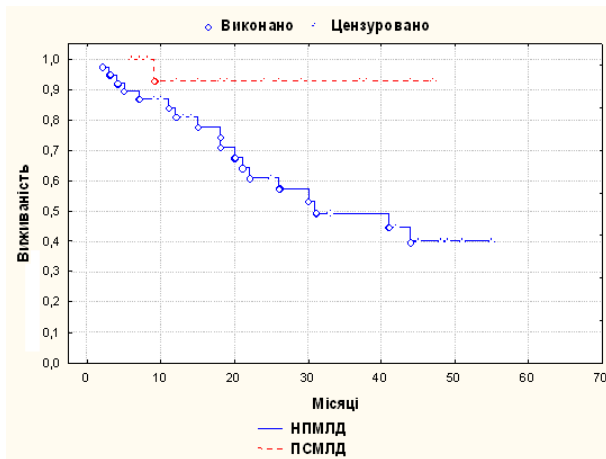


Рис. 5. Виживання хворих з I стадією НДКРЛ з високою експресією Ki-67 в залежності від об'єму лімфодиссекції

молекулярні фактори прогнозу. Однак у хворих з I стадією НДКРЛ та високим рівнем експресії Ki-67 виконання ПСМЛД значно покращує виживання ($p=0,025$), а серед хворих з II стадією ПСМЛД найбільш ефективна у когорті з високою експресією E-кадгерину ($p=0,004$), EGFR ($p=0,041$), Ki-67 (0,05).

O.P. Kolesnik, A.I. Shevchenko

Results of Surgical Treatment of Patients Diagnosed with I-II Stage Non-Small Cell Lung Cancer

The study included 254 patients with stage I-II non-small cell lung cancer who were treated at the Thoracic Surgery Department of Zaporozhye Regional Clinical Oncology Center. By volume of lymph node dissection all the patients were divided into two groups. The first group ($n = 173$) - patients who underwent lymph node dissection in the amount of D0-D1 (incomplete mediastinal lymph node dissection), the second group ($n = 81$) - patients who underwent lymph node dissection in the amount of D2 (complete / systematic mediastinal lymph node dissection). It was noted that complete / systematic mediastinal lymph node dissection was more effective in patients with a form of squamous non-small cell lung cancer ($P = 0.021$) with primary tumor ≥ 3 cm in diameter ($r = 0.035$) by pneumonectomy ($p = 0.000$), as well as patients with stage II of non-small cell lung cancer ($p = 0.047$). There is no difference in survival of patients with stage I of non-small cell lung cancer, depending on volume of various lymph node dissection ($p = 0.33$). Lymph node dissection in the volume of complete / systematic mediastinal lymph node dissection does not improve survival of patients with overexpression of CD31/CD34, pancytokeratin, Her-2/neu and p53 in primary tumor. At the same time, patients with high levels of expression of Ki-67, EGFR and E-cadherin complete / systematic mediastinal lymphadenectomy significantly improves results of treatment (Arch. Clin. Exp. Med.— 2013.—Vol.22, №1.— P.73-77).

Keywords: non-small cell lung cancer, survival, molecular markers, lymph node dissection

A.P. Kolesnik, A.I. Shevchenko

Результаты хирургического лечения больных с I-II стадией немелкоклеточного рака лёгких

В исследование включено 254 пациента с I-II стадией немелкоклеточного рака лёгких, которые проходили лечение в отделении торакальной хирургии Запорожского областного клинического онкологического диспансера. Все больные по объему выполненной лимфодиссекции были разделены на две группы. Первая группа ($n=173$) - пациенты, которым выполнена лимфодиссекция в объеме D0-D1 (неполная медиастинальная лимфодиссекция), вторая группа ($n=81$) - больные, которым выполнена лимфодиссекция в объеме D2 (полная/систематическая медиастинальная лимфодиссекция). Отмечается, что полная/систематическая медиастинальная лимфодиссекция более эффективна у больных с плоскоклеточной формой немелкоклеточного рака лёгких ($p=0,021$), при первичной опухоли ≥ 3 см в диаметре ($p=0,035$), при выполнении пульмонэктомии ($p=0,000$), а также у больных со II стадией немелкоклеточного рака лёгких ($p=0,047$). Не отмечается различия выживаемости у больных с I стадией немелкоклеточного рака лёгких в зависимости от проведения различного объема лимфодиссекции ($p=0,33$). Лимфодиссекция в объеме полной/систематической медиастинальной лимфодиссекции не улучшает выживаемость больных с гиперэкспрессией CD31/CD34, панцитокератина, Her-2/neu и p53 в первичной опухоли. В то же время у больных с высоким уровнем экспрессии Ki-67, EGFR и E-кадгерина выполнение полной/систематической медиастинальной лимфодиссекции значительно улучшает результаты лечения (Арх. клин. эксп. мед.—2013.— Т.22, №1.— С. 73-77).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Cancer in Ukraine, 2013: 2011 – 2012 Bulletin of national cancer registry of Ukraine / Z.P. Fedorenko, L.O. Goulak, Y. Gorokh // Kyiv – 2013.
2. Lardinois D. 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., Halki H. [et al.] // Ann Thorac Surg. – 2005. – № 80. – P. 268-275.
3. Massard G. Sampling or node dissection for intraoperative staging of lung cancer: a multicentric cross-sectional study / G. Massard, X. Ducrocq, E.A. Kochetkova [et al.] // European Journal of Cardio-thoracic Surgery. – 2006. – № 30. – P. 164-167.
4. National Collaborating Centre for Acute Care. The diagnosis and treatment of lung cancer. London (UK): National Institute for Clinical Excellence (NICE). – 2005. – 350 P.
5. Pettiford B.L. Role of sublobar resection (segmentectomy and wedge resection) in the surgical management of non-small cell lung cancer / B.L. Pettiford, M.J. Schuchert, R. Santos [et al.] // Thorac Surg Clin. – 2007. – Vol. 17. – P. 175-190.
6. 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.
7. Whitson B.A. Surgical Assessment and Intraoperative Management of Mediastinal Lymph Nodes in Non-Small Cell Lung Cancer / B.A. Whitson, S.S. Groth, M.A. Maddaus // Ann Thorac Surg. – 2007. – Vol. 84. – P. 1059-1065.
8. Witte B. Does endoesophageal ultrasound-guided fine-needle aspiration replace mediastinoscopy in mediastinal staging of thoracic malignancies? / B. Witte, W. Neumeister, M. Huertgen // European Journal of Cardio-thoracic Surgery. – 2008. – № 33. – С. 1124-1128.

Надійшла до редакції: 10.07.2013 р.