

МЕСТО ХИРУРГИЧЕСКОГО КОМПОНЕНТА В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ МЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО T₃N₀₋₃M₀

Фокеев С.Д.¹, Казанцева Е.А.¹, Максименко А.А.², Капитулин С.Ю.¹, Медведев А.А.¹, Шойхет Я.Н.^{1,3}

¹ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул, e-mail: fokeev.sergey@yandex.ru;

²КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул, e-mail: ktyf1984@yandex.ru;

³ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Барнаул, e-mail: starok100@mail.ru

Мелкоклеточный рак лёгкого – относится к высоко злокачественным опухолям, с активным ростом первичного очага, что ведёт к раннему метастазированию у 60 % первичных больных, а у 10 % пациентов к поражению головного мозга. Основной метод лечения мелкоклеточного рака лёгкого – сочетание химиотерапии с лучевым воздействием на опухоль. Включение хирургического метода лечения в комплексную терапию мелкоклеточного рака лёгкого ведёт к одномоментному удалению первичной опухоли и регионарного лимфатического аппарата. Это позволяет изучить эффективность применяемых химиопрепаратов по патоморфозу удалённой опухоли. Практически повсеместно наблюдаются отказы от хирургического лечения при T₃N₀₋₃M₀. Имеющиеся сообщения о результатах комплексного лечения больных с вовлечением в процесс лимфатических узлов средостения носят противоречивый характер.

Ключевые слова: мелкоклеточный рак лёгкого; хирургический метод лечения, предоперационная химиотерапия, патоморфоз опухоли, лимфодиссекция.

THE IMPORTANCE OF SURGERY IN THE COMPLEX TREATMENT OF SMALL CELL LUNG CANCER T₃N₀₋₃M₀

Fokeev S.D.¹, Kazantseva E.S.¹, Maksimenko A.A.², Kapitulin S.Yu.¹, Medvedev A.A.¹, Shoykhet Y.N.^{1,3}

¹FSBEI HE «Altai state medical University» Ministry Of Health Of Russia, Barnaul, e-mail: fokeev.sergey@yandex.ru;

²RSBHI «Altai regional Oncology center», Barnaul, e-mail: ktyf1984@yandex.ru;

³FSBI «Russian oncological scientific center named. N. N. Blokhin» Ministry of Health of Russia, Barnaul, e-mail: starok100@mail.ru

Small cell lung cancer (SCLC) – refers to highly malignant tumors with active growth of the primary tumor, leading to early metastasis in 60 % of patients and to brain metastases in 10 % of patients. The main of treatment of SCLC – combination chemotherapy with radiation effect on the tumor. The inclusion of surgery in complex therapy of SCLC leads to simultaneous removal of the primary tumor and regional lymphatic apparatus. This allows us to study the effectiveness of chemotherapy drugs on the variability of the removed tumor. Almost universally observed refuse of surgical treatment for patients with cancer T₃N₀₋₃M₀. Reports on the results of complex treatment of patients with involvement of the mediastinal lymph nodes are controversial.

Keywords: small cell lung cancer; surgical treatment, preoperative chemotherapy, pathomorphosis of the tumor, lymph node dissection.

Актуальность

Мелкоклеточный рак лёгкого – относится к высоко злокачественным опухолям, с активным ростом первичного очага, что ведёт к раннему метастазированию у 60 % первичных больных, а у 10 % пациентов к поражению головного мозга [1].

Несмотря на высокую агрессивность мелкоклеточного рака лёгкого, он высокочувствителен к современным цитостатическим препаратам и лучевой терапии

[2], что и определяет основной метод лечения мелкоклеточного рака лёгкого – сочетание химиотерапии с лучевым воздействием на опухоль [3,4]. Комплексный метод лечения (терапевтический) исключает морфологическое подтверждение полной резорбции первичного очага опухоли и метастазов. Литературные данные показывают, что гистологическое изучение удаленных препаратов у пациентов с полной резорбцией опухоли, подтверждённое клинко-рентгенологическими исследованиями, давало у 37 % больных комплексы раковых клеток в первичном очаге [5].

Появление более эффективных цитостатиков за последние 5–10 лет вызвало интерес к мелкоклеточному раку лёгкого со стороны крупных центров Европы по изучению комплексного лечения мелкоклеточного рака лёгкого, сформировалось достаточно обоснованное мнение о том, что удаление первичной опухоли и метастазов в сочетании с современной адъювантной полихимиотерапией способно существенно улучшить результаты лечения [6]. Это послужило основанием для пересмотра взглядов в отношении хирургического лечения мелкоклеточного рака лёгкого [7].

Включение хирургического метода лечения в комплексную терапию мелкоклеточного рака лёгкого ведёт к одномоментному удалению первичной опухоли и регионарного лимфатического аппарата [8], что обеспечивает так называемую «полную ремиссию», а выполнение стандартной лимфодиссекции при раке лёгкого исключает в дальнейшем применение дистанционной лучевой терапии на средостение [9]. В то же время возможна оценка эффективности проведенной предоперационной полихимиотерапии на основании изучения патоморфоза удалённой опухоли, от которого зависит дальнейшее проведение эффективной полихимиотерапии – продолжить лечение химиопрепаратами по схеме, которую пациент получал до операции или перейти на резервный ряд препаратов.

В настоящее время практически всеми исследователями признается возможность применения хирургического метода лечения в сочетании с послеоперационной химиотерапией у пациентов с мелкоклеточным раком лёгкого при ранних стадиях процесса: при первичной опухоли T₁₋₂ без регионарных метастазов, либо с поражением бронхопульмональных лимфатических узлов (N₁₋₂). Такой метод лечения даёт 5-летнюю выживаемостью от 10 до 50 % [10]. Однако одно хирургическое лечение или сочетание операции с облучением – локальное воздействие на опухоль, не обеспечивает удовлетворительных отдаленных результатов. Статистически достоверное увеличение продолжительности жизни достигается при сочетании с послеоперационной химиотерапией (не менее 4 курсов) [11].

Целесообразность использования предоперационной полихимиотерапии при мелкоклеточном раке лёгкого, когда после достижения эффекта от индукционной терапии больные направлялись на оперативное лечение, продолжает изучаться [9].

Практически повсеместно наблюдаются отказы от хирургического лечения при T₃N₀₋₃M₀. Имеющиеся сообщения о результатах комплексного лечения больных с вовлечением в процесс лимфатических узлов средостения носят противоречивый характер [10,11].

Цель исследования: изучить эффективность разработанного комплексного метода лечения МРЛ со стадией процесса T₃N₀₋₃M₀;

изучить эффективность лимфодиссекции средостения, при пульмонэктомии, на развитие метастазов в лимфатические узлы средостения;

изучить исключения из лечения дистанционной лучевой терапии на возникновение рецидива опухоли в средостении.

Материалы и методы: материалом исследования послужили данные о 202 больных с мелкоклеточным раком лёгкого.

Больные разделены на 3 группы в зависимости от метода лечения:

1-я группа – 119 лиц с 6 курсами полихимиотерапии и дистанционной лучевой терапией СОД-60-70 Гр.

2-я группа – 56 пациентов с хирургическим лечением (без лимфодиссекции средостения), 4 курсами послеоперационной полихимиотерапии и дистанционной лучевой терапией СОД-50 Гр.

3-я группа – 27 больных, лечившихся по разработанному нами методу – 4 курса предоперационной полихимиотерапии (у которых по контрольной компьютерной томографии резорбции первичной опухоли составляла не менее 50 %), операция – пульмонэктомия с лимфодиссекцией средостения, а у 7 пациентов с метастазами в лимфатические узлы надключичной области и шеи дополнительно выполнялась футлярно-фасциальная экцизия шеи на стороне поражения. В послеоперационном периоде при проведении полихимиотерапии учитывался патоморфоз опухоли в лёгком.

Больные 1-ой, 2-ой групп, а 3-ей группы в предоперационном периоде получали идентичную полихимиотерапию – цисплатин - 90 mg/m² в 1-й день, вепезид – 150 mg/m² в 1-й, 2-й и 3-й день, внутривенно на фоне инфузионной терапии, с интервалом между курсами 3 недели.

При исследовании патоморфоза опухоли в 3-й группе – у 7,4 % пациентов он отсутствовал, I–II степени отмечен - у 59,3 % больных и II–III степени – у 33,3 % лиц.

ИБ	T ₃ N ₀ M ₀	13	10,9	19	33,9	-	-	<0,05	-	-
IIА	T ₃ N ₁ M ₀	27	22,7	14	25,0	6	22,2	>0,5	>0,5	>0,5
	T ₁ N ₂ M ₀	24	20,2	15	26,8	-	-	>0,5	-	-
	T ₂ N ₂ M ₀	15	12,6	8	14,3	2	7,5	>0,5	>0,5	>0,5
	T ₃ N ₂ M ₀	20	16,8	-	-	12	44,4	-	<0,05	-
IIБ	T ₃ N ₃ M ₀	20	16,8	-	-	7	25,9	-	<0,05	-
	Всего	119	100,0	56	100,0	27	100,0	-	-	--

Результаты: при изучении продолжительности жизни больных: до 3-х месяцев она во всех трёх группах была одинакова и соответствовала 100,0 % (таблица 2). Также отсутствовали статистически значимые различия в продолжительности жизни пациентов между группами и в период от 3 до 6 месяцев: 1-я группа – 94,1 %; 2-я – 92,8 % и 3-я группа – 88,9 %. В сроки от 6 до 9 месяцев продолжительность жизни у больных 3-й группы составляла – 81,5 %, что больше, чем в 1-й группе на 28,6 % (P<0,01) и больше чем во 2-й группе – на 25,8 % (P<0,01). Продолжительность жизни между 1-й и 2-й группами были сопоставимы – 52,9 % и 55,7 %. Эти различия сохраняются и в сроки от 9 до 12 месяцев, соответственно, продолжительность жизни составляла в 3-й группе 66,7 %, что больше, чем в 1-й группе, на 34,4 % (P<0,01) и 2-й на 30,8 % (P<0,01) месяцев.

Самая высокая продолжительность жизни отмечена в период от 12 до 18 месяцев в 3-ей группе больных – 44,4%, когда она превысила данные 1-ой группы – на 38,5 % (P<0,01) и 2-ой группы – на 32,0 % (P<0,01). У пациентов 1-й и 2-й групп продолжительность жизни не превышает 19 месяцев с момента начало лечения и только в 3-ей группе этот срок пережили и живут более 24 месяцев – 33,3 % больных. Это пациенты, у которых при гистологическом исследовании первичной опухоли выявлен патоморфозом II–III степени. У 25,9 % больных с метастазами в лимфатические узлы надключичной области и шеи выполнена расширенная пневмонэктомия с лимфодиссекцией средостения и футлярно-фасциальная экцизия шеи на стороне поражения. За время наблюдения за этой группой больных рецидива в зоне операции не выявлено.

При изучении средней продолжительности жизни результаты в группах распределились следующим образом: 1-я групп – 10,8 месяца, 2-я групп –15,3 и 3-я группа – 29,6 месяца. Обращает на себя внимание малая разница в продолжительности жизни между 1-й и 2-й группами – она больше всего на 4,5 месяца у пациентов с хирургическим методом лечения. Учитывая, что эти больные перенесли пневмонэктомию, при которой срок реабилитации после операции 4 месяца, во время которой качество жизни низкое, а болевой синдром снижающий значительно качество жизни онкологического больного возникает за 2–

3 месяца до смерти, то «светлый» период составляет всего – 8–9 месяцев, что сопоставим с 1-й группой пациентов.

Продолжительность жизни больных 3-й группы составляет 29,6 месяца, что больше, чем в 1-ой группе, на 18,8 месяца и 2-й группы пациентов на 14,3 месяца. Это показывает высокую эффективность проводимого лечения мелкоклеточного рака лёгкого в 3-й группе больных – химиотерапия + операция с оценкой патоморфоза первичной опухоли лёгкого, который учитывается при выборе послеоперационной химиотерапии.

Таблица 2

Продолжительность жизни у больных раком легкого в зависимости от проведенного лечения

Продолжительность жизни (месяцев)	Группы больных						P		
	1 группа		2 группа		3 группа		1-2	1-3	2-3
	абс. число	%	абс. число	%	абс. число	%			
до 1	119	100,0	56	100,0	27	100,0	-	-	-
от 1 до 3	119	100,0	56	100,0	27	100,0	-	-	-
от 3 до 6	112	94,1	52	92,8	24	88,9	>0,05	>0,05	>0,05
от 6 до 9	63	52,9	31	55,7	22	81,5	>0,05	<0,01	<0,01
от 9 до 12	38	32,3	20	35,9	18	66,7	>0,5	<0,01	<0,01
т 12 до 18	7	5,9	7	12,4	12	44,4	>0,5	<0,01	<0,01
от 18 до 24	-	-	-	-	9	33,3	-	<0,01	<0,01
Более 24	-	-	-	-	9	33,3	-	<0,01	<0,01
ИТОГО	119	100,0	56	100,0	27	100,0	-	-	-
Средняя продолжительность жизни: X; ±m	10,8; ± 0,675		15,3; ± 0,956		29,6; ± 1,85		<0,05	<0,01	<0,01

При мониторинге больных в течение 24 месяцев после начала лечения: в 1-й группе пациентов рецидивы в лимфатических узлах средостения и надключичной области обнаружены через 7 месяцев у 22,9 % пациентов, во 2-й группе – у 19,8 % лиц, и эта тенденция нарастала с увеличением продолжительности жизни больных в этих группах. При продолжительности жизни 9–12 месяцев: в 1-й группе больных рецидив в лимфатических узлах средостения и надключичных областях определялся – у 68,5 % пациентов, во 2-й группе – у 65,8 % лиц, статистические различия между этими группами не значимы.

В 3-й группе больных рецидив опухоли выявлен только в надключичных лимфатических узлах – у 7,4 % больных в срок 19–24 месяца, этим пациентам проведено хирургическое лечение в объёме футлярно-фасциальной экцизии шеи.

Заключение

Проведённое исследование показало целесообразность и эффективность предложенного метода лечения мелкоклеточного рака лёгкого у больных со стадией процесса T₃N₀₋₃M₀ – средняя продолжительность жизни у этой группы больных – 29,6 месяца, что больше 1-й группы на 18,8 месяца и 2-й на 13,3 месяца.

При мониторинге продолжительности жизни пациентов 3-й группы, у которых пульмонэктомия сочеталась с лимфодиссекцией средостения, не выявлено ни одного случая возникновения метастазов в лимфатические узлы средостения.

Исключение из лечения дистанционной лучевой терапии в 3-й группе больных, сокращает лечение на 4 недели, при этом не ухудшает качество и прогноз лечения, на что указывает проявление рецидива опухоли в надключичные лимфатические узлы в срок 19–24 месяца, которые выявлены – у 7,4 % пациентов, что значительно позже, чем в 1-й группе больных, на 12 месяцев и 2-й группы лиц – на 17 месяцев.

Список литературы

1. Переводчикова Н.И. Прогноз и терапевтическая тактика при мелкоклеточном раке легкого /Н.И. Переводчикова // Материалы VII Российского онкологического конгресса, 25–27 ноября 2003, г. Москва, с. 32-35.
2. Turrisi A.T., Kim K., Blum R. et al. Twice-daily compared with once-daily thoracic radiotherapy in limited small-cell lung cancer treated concurrently with cisplatin and etoposide // N. Engl. J. Med. 2011. Vol. 340 (4). P. 265–271.
3. Бычков М.Б., Дгебуадзе Э.Н., Большакова С.А. Мелкоклеточный рак лёгкого / М.Б. Бычков, Э.Н. Дгебуадзе, С.А. Большакова //Практическая онкология. – 2005. – Т.6, № 4. – С.213-219.
4. Гулидов И.А., Золотков А.Г., Мардынский И.Н. и др. Сравнение традиционной лучевой терапии с методикой ускоренного гиперфракционирования в химиолучевом лечении локализованного мелкоклеточного рака лёгкого /И.А. Гулидов [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – № 1 (55). – С.12-15.
5. Аксарин А.А., Тер-Ованесов М.Д. Роль хирургического метода в лечении мелкоклеточного рака лёгкого / А.А. Аксарин, М.Д. Тер-Ованесов //Сибирский онкологический журнал. – 2016. – № 2 (15). – С.63-68.

6. Leigh N.B. Small-cell lung cancer /N.B. Leigh, F.A. Shepherd, F. Pearson //Thoracic and Esophageal Surgery. Philadel.: ChurchillLivingstone. 2008. P.825-840.
7. Зинченко С.В. Роль хирургического компонента в лечении мелкоклеточного рака лёгкого: автореф. дис. ... канд. мед. наук. – 2005. – 22 с.
8. Рамазанова М.С., Кисличко А.Г. Мелкоклеточный рак лёгких: эффективность различных схем лечения, отдалённые результаты и прогноз / М.С. Рамазанова, А.Г. Кисличко // Казанский медицинский журнал. – 2012. – Т.93, № 4. – С.623-627.
9. Фокеев С.Д., Казанцева Е.С. Патент на изобретение № 2342078 от 20 июля 2012 г. «Способ лечения больных с локализованным мелкоклеточным раком лёгкого T₃N₀₋₃M₀».
10. Сушко А.А., Савицкий С.Э., Можейко М.А. и др. Хирургическое лечение рака лёгкого /А.А. Сушко [и др.] //Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2011. – № 2. – С. 65-67.
11. Моисеев П.И. Комбинированное лечение больных мелкоклеточным раком лёгкого с использованием послеоперационной химиотерапии и профилактического облучения головного мозга /П.И. Моисеев // Онкологический журнал. – Минск, 2009. – Т.9, №1. – С.21-25.