

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ КАК ЭТАП КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО (НМРЛ)

Руденко М.С.¹, Мотус И.Я.^{2,3}, Салоутин М.В.¹, Елисеева А.П.¹, Русинов В.В.¹, Александров М.А.¹, Каменев Р.О.¹

¹ГАОУ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, e-mail: r_ms@list.ru;

²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Екатеринбург, e-mail: igormotus@yandex.ru;

³Уральский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии - филиал ФГБУ «НМИЦ ФПИ» Минздрава России, Екатеринбург

Цель публикации отразить результаты комбинированного лечения НМРЛ, осложнения хирургического лечения, патоморфоза опухоли и лимфоузлов после проведенной неoadъювантной химиотерапии. В работе проанализированы непосредственные результаты хирургического лечения 48 больных немелкоклеточным раком легкого после проведения неoadъювантного лечения (лекарственной или химиолучевой терапии). Наличие метастазов в лимфоузлах средостения определяли на основании результатов компьютерной томографии, позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (ПЭТ – КТ), морфологического анализа с последующим патоморфологическим исследованием удаленных во время операции лимфоузлов. Наличие терапевтического патоморфоза опухоли выявлено в 53,5% случаях. Представлены непосредственные результаты хирургического лечения, количество осложнений в раннем послеоперационном периоде. Послеоперационная летальность составила 6,7%. Проведена оценка достоверности предоперационного N-стадирования. У 17 пациентов, N2-положительных на ПЭТ – КТ, метастазы в лимфоузлах выявлены лишь у 11 (64,7%), соответственно у 6 пациентов (35,3%) результат оказался ложноположительным. Все пациенты с ложноположительным N2-статусом, определенным на ПЭТ – КТ, страдали центральным плоскоклеточным раком, осложненным в разной степени выраженным воспалительным процессом в легочной ткани, обусловленным обтурационным пневмонитом. Проведение неoadъювантного лечения не ухудшало течения послеоперационного периода и не сказывалось на частоте хирургических осложнений. В определении N-статуса пациентов с НМРЛ, имеющих воспалительные процессы в легочной ткани, необходима гистологическая (либо цитологическая) верификация (эндобронхиальная ультрасонография (EBUS), эндопищеводная ультрасонография (EUS), медиастиноскопия /видеоторакоскопия).

Ключевые слова: рак легкого, медиастинальная лимфаденопатия, неoadъювантная терапия, комбинированное лечение.

SURGICAL TREATMENT AS A STAGE OF COMBINATION THERAPY FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER (NSCLC)

Rudenko M.S.¹, Motus I.Ya.^{2,3}, Saloutin M.V.¹, Eliseeva A.P.¹, Rusinov V.V.¹, Alexandrov M.A.¹, Kamenev R.O.¹

¹GBUZ SO "Sverdlovsk regional Oncology dispensary", Yekaterinburg, e-mail: r_ms@list.ru;

²FGBOU VO "Ural State medical University" of Minzdrav of Russia, Yekaterinburg, e-mail: igormotus@yandex.ru;

³Ural research Institute of Phthisiopulmonology - FILIAL fgbu "SMRC DRF" of the Ministry of health Russia2, Yekaterinburg

The purpose of the publication is to reflect the results of combined treatment of NSCC, complications of surgical treatment, pathomorphosis of the tumor and lymph nodes after neoadjuvant chemotherapy. The paper analyzes the immediate results of surgical treatment of 48 patients with non-small cell lung cancer after neoadjuvant treatment (drug or chemoradiotherapy). The N-status was determined based on the results of computed tomography, PET – CT, morphological analysis, followed by pathomorphological examination of the lymph nodes removed during the operation. The presence of therapeutic pathomorphosis of the tumor was detected in 53.5% of cases. The immediate results of surgical treatment and the number of complications in the early postoperative period are presented. The postoperative mortality rate was 6.7%. The reliability of preoperative N-staging was evaluated. In 17 patients, N – 2 positive for PET – CT, metastases in the lymph nodes were detected only in 11 (64.7%), respectively, in 6 patients (35.3%), the result was false positive. All patients with a false positive N-2 status determined on PET-CT suffered from central squamous cell carcinoma, complicated to varying degrees by a pronounced inflammatory process in the lung tissue caused by obturation pneumonitis. Neoadjuvant treatment did not worsen the course of the postoperative period and did not affect the frequency of surgical complications.

In determining the N – status of patients with NSCLC with inflammatory processes in the lung tissue, histological (or cytological) verification is necessary (EBUS, EUS, mediastinoscopy/videothoracoscopy).

Keywords: lung cancer, mediastinal lymphadenopathy, neoadjuvant therapy, combined treatment.

Около трети пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) имеют потенциально резектабельную опухоль. Однако только пациенты со стадией IA, подвергнутые хирургическому лечению, имеют низкую частоту рецидивов [1].

Пациенты со стадией IIIA-N2 варьибельны в тактике ведения, что можно объяснить гистологией опухоли, иммуногистохимией (ИГХ) опухоли, локализацией, размером и статусом N2 [2; 3].

Немаловажным эффектом от неoadъювантного лечения может стать улучшение показателей спирометрии, что является важным критерием отбора пациентов на оперативное лечение. В результате проведенной химиотерапии опухолевые клетки могут терять способность к дальнейшему метастазированию [4; 5].

После проведения неoadъювантной полихимиотерапии (2-3 курса) у 8-12% пациентов происходит полная регрессия опухоли и регионарных метастазов, а у 17-63% частичная регрессия. Данные показатели позволяют выполнить радикальную операции более чем половине пациентов [3; 6].

Согласно метаанализу, проведенному Roth J., Fossella F., Komaki R., применение неoadъювантной химиотерапии и в дальнейшем проведение хирургического вмешательства увеличивает трехлетнюю выживаемость пациентов НМРЛ до 56% по сравнению лишь с одним оперативным лечением, где показатель трехлетней выживаемости остается до 15%. Однако, по другим данным литературы, применение неoadъювантного лечения может приводить к повышению послеоперационных осложнений, а также летальности [7; 8].

Цель работы отразить результаты комбинированного лечения НМРЛ, осложнения хирургического лечения, патоморфоза опухоли и лимфоузлов после проведенной неoadъювантной химиотерапии.

Материалы и методы исследования

С 2018 по 2020 год в торакальном хирургическом отделении номер 6 ГАУЗ «Свердловский областной онкологический диспансер» (СООД) радикально прооперировано 342 пациента по поводу НМРЛ. Из них неoadъювантное лечение получили 48 (14%) пациентов, из них ХТ с последующей дистанционной лучевой терапией (ДЛТ) – 3 (6,3%), ХЛТ – 5 (10,4%) человек, от 2 до 7 курсов полихимиотерапии (ПХТ) – 39 (81,3%). Из них мужчин было 31 (85,4%), женщин – 7 (14,6%). Средний возраст пациентов составил 61,4 года (43-81 год). 34 (70,8%) пациентов страдали центральным раком, 14 (29,2%) – периферическим.

Справа заболевание было у 27 (56,3%) человек, слева, соответственно, у 21 (43,7%). По стадии заболевания больные распределились следующим образом (табл. 1).

Таблица 1

Распределение больных по стадиям заболевания

Стадия (TNM 7 пересмотр)	TNM	Кол-во пациентов		% от числа пациентов
IIВ	T2bN1M0	3	5	10,4
	T3N0M0	2		
IIIА	T1N2M0	1	38	79,2
	T2N2M0	22		
	T3N1M0	1		
	T3N2M0	12		
	T4N0M0	1		
	T4N1M0	1		
IIIВ	T4N2M0	4	4	8,3
IV	T2N1M1b	1	1	2,1

Всего проанализировано 48 пациентов.

Для оценки распространенности опухолевого процесса и N-статуса всем пациентам выполнялось КТ ОКГ, 22 (46%) больным проведено ПЭТ - КТ, в трех случаях подтверждение наличия метастазов в лимфоузлах группы N2 было получено гистологически.

В ходе диагностики картина верификации первичной опухоли выглядела так: плоскоклеточный рак – 32 (66,7%), аденокарцинома – 10 (20,1%), другие опухоли – 6 (13,2%).

В таблице 2 представлены схемы химиотерапии, которые использовались в рамках неoadьювантного лечения.

Таблица 2

Схемы неoadьювантной химиотерапии

Схема лечения	Выполнено пациентам	% от числа пациентов
Карбоплатин + Паклитаксел	21	43,7
Карбоплатин + Этопозид	9	18,7
Цисплатин + Этопозид	5	10,4
Гемцитабин + Цисплатин	5	10,4
Винорелбин + Карбоплатин	2	4,2

Доцетаксел + Цисплатин	2	4,2
Гемцитабин + Карбоплатин	2	4,2
Пеметрексед + Карбоплатин	1	2,1
Пеметрексед	1	2,1
Итого	48	100

Для оценки эффективности предоперационной химиотерапии были использованы критерии RECIST: выделяются таргетные и нетаргетные очаги. Таргетные очаги: опухолевые очаги до 5 мм в теле пациента (до двух в органе), не менее 10 мм в диаметре, лимфатические узлы, измеряемые по короткой оси (КО) и не менее 15 мм в диаметре. Нетаргетные очаги: все остальные. Методика оценки эффективности химиотерапии представлена в таблице 3. Для оперативного лечения пациентов критериями отбора было: положительная динамика процесса в виде регресса или стабилизации опухоли и/или лимфаденопатии, что подтверждали КТ, ПЭТ-КТ, а также с помощью фибробронхоскопии.

Таблица 3

Критерии RECIST

Общий ответ	Таргетные очаги	Нетаргетные очаги	Новые очаги
Полный ответ	Полный ответ	Полный ответ	Нет
Частичный ответ	Полный ответ	Частичный ответ/стабилизация заболевания	Нет
Частичный ответ	Частичный ответ	Непрогрессирование заболевания	Нет
Стабилизация заболевания	Стабилизация заболевания	Непрогрессирование заболевания	Нет
Прогрессирование заболевания	Прогрессирование заболевания	Любой ответ	Есть или нет
Прогрессирование заболевания	Любой ответ	Прогрессирование заболевания	Есть или нет
Прогрессирование заболевания	Любой ответ	Любой ответ	Есть

В случае прогрессирования заболевания, нерезектабельности процесса и недостаточных функциональных способностей пациента после химиотерапии в виде лейкопении, тромбоцитопении, анемии тяжелых степеней хирургическое лечение не проводилось. Так, стабилизацию процесса авторы наблюдали в 26 (54,2%) случаях, частичный регресс опухоли в 21 (43,8%), полный регресс опухоли выявили у 7 пациентов (14,6%), что соответствует ответу на предоперационную химиотерапию согласно литературным данным [4; 5].

После ретроспективного анализа распределение операций по объему выглядит следующим образом (табл. 4).

Таблица 4

Виды проведенного хирургического лечения

Вид операции	Выполнено операций	% от всех операций
Пневмонэктомия / R0	16	33,4
Билобэктомия/ R0	5	10,4
Лобэктомии всего/ R0	20	41,7
Эксплоративная торакотомия	5	10,4
Сублобарная резекция (циторедукция) /	2	4,1

Всем пациентам выполнена билатеральная медиастинальная лимфаденэктомия.

Более 70% пациентов имели клинически значимую сопутствующую патологию. Так, более половины из всех пациентов страдали хронической обструктивной болезнью легких (ХОБЛ), 19 (40%) имели заболевания сердечно-сосудистой системы, из них 2 (4,2%) имели в анамнезе перенесенное аортокоронарное шунтирование, 1 (1,63%) перенес в прошлом стентирование коронарных артерий, у 3 (6,3%) пациентов в анамнезе острое нарушение мозгового кровообращения.

Результаты исследования и их обсуждение

Приведены результаты ранней послеоперационной летальности: три пациента умерло, что составило 4,4% от совокупности выборки, двое из них в результате декомпенсации деятельности сердечно-сосудистой системы, один в результате массивной тромбоэмболии легочной артерии на фоне нарушения сердечного ритма.

Таблица 5

Распределение хирургических осложнений в раннем послеоперационном периоде

Вид осложнения	Кол-во осложнений	% от числа пациентов
Отграниченная остаточная полость	3	6,3
Эмфизема	2	4,2
Гиперэкссудация	2	4,2
Хилоторакс	1	2,1
Бронхоплевральный свищ	2	4,2
Тромбоз анастомоза ЛА, инфаркт – пневмония	1	2,1
Массивная ТЭЛА	1	2,1
Интраоперационная асистолия	1	

Подкожная эмфизема у обоих пациентов сопровождалась длительным сбросом воздуха по дренажам и купировалась консервативно. Гиперэкссудация из плевральной полости купирована с помощью плевральных дренажей, поставленных интраоперационно. Кровопотеря в обоих случаях была умеренной и не сопровождалась выраженной анемией: в первом случае кровопотеря составила 100 мл, гемоглобин на 1 сутки после операции 120 г/л, содержание эритроцитов $4.5 \cdot 10^{12}/л$, во втором случае 150 мл, гемоглобин на 1 сутки 115 г/л, содержание эритроцитов $4.8 \cdot 10^{12}/л$. Реторакотомия потребовалась двум пациентам, в одном случае произведена заключительная пневмонэктомия (нижняя лобэктомия по типу пневмонэктомии) на фоне тромбоза легочной артерии ниже сосудистого соустья после бронхоангиопластической верхней лобэктомии слева по поводу центрального рака левого верхнедолевого бронха. Второй пациентке реторакотомия потребовалась из-за состоявшегося внутриплеврального кровотечения. Выполнено повторное дренирование в послеоперационном периоде пяти пациентам. Данный процент осложнений зафиксирован и у других авторов и является статистически сопоставимым с частотой осложнений с использованием лишь одного хирургического вмешательства [4; 9; 10]. Среднее количество койко-дней с момента поступления до выписки составило 18.

Патологоанатомическое исследование послеоперационного материала показало наличие терапевтического патоморфоза (ТПМ) у 23 пациентов (53,5%) от I до IV степени. ТПМ I степени выявлен у 8 пациентов (16,6%), II степени – у 6 (12,5%), III степени – у 3 (6,3%), IV степени - у 7 (14,5%). При исследовании удаленных лимфоузлов у 33 прооперированных N–2 позитивных пациентов (76,7%) наличие метастазов опухоли выявлено лишь в 18 случаях (54,5%), в 3 случаях выявлен ТПМ (9%), у остальных 12 пациентов (36,3%) в удаленных лимфоузлах зафиксированы синусовый гистиоцитоз и воспалительная реакция.

В настоящий момент имеются следующие результаты проспективного наблюдения: у 8 (16,6%) пациентов отмечено прогрессирование заболевания, трое пациентов не явились на плановый осмотр, многие пациенты на данный момент получают адъювантное лечение.

В своей работе авторы руководствуются Клиническими рекомендациями АОР, согласно последней редакции которых N-стадирование возможно путем морфологической верификации (эндобронхоскопия (EBUS), медиастиноскопия, видеоторакоскопия) и/или с помощью ПЭТ – КТ [6]. Однако, по литературным данным, ряд авторов отмечает высокую чувствительность, но относительно небольшую специфичность этого метода исследования в сравнении с медиастиноскопией, видеоторакоскопией [11]. Также Kaseda K. (2016) указывает на центральное расположение опухоли легкого как на фактор риска ложноположительного результата в определении N-статуса с помощью ПЭТ.

По данным авторов, из 17 пациентов, N2-позитивных на ПЭТ – КТ, метастазы в лимфоузлах выявлены лишь у 11 (64,7%), соответственно у 6 пациентов (35,3%) результат оказался ложнопозитивным. Все пациенты с ложнопозитивным N-статусом, определенным на ПЭТ – КТ, страдали центральным плоскоклеточным раком, осложненным в разной степени выраженным воспалительным процессом в легочной ткани, обусловленным обтурационным пневмонитом. Гипердиагностика в определении метастазирования опухоли в медиастинальные лимфоузлы таит в себе несколько, на взгляд авторов, негативных последствий. Одним из наиболее важных авторы считают переход пациента из операбельной стадии заболевания в неоперабельную. В первую очередь это относится к больным НМРЛ с образованием «Т3», т.к. если в 7-й редакции TNM классификации рака легкого при N2-позитивном статусе пациент относился к IIIA стадии заболевания и тактикой лечения было хирургическое после проведения неадъювантной химиотерапии, то в соответствии с 8-м пересмотром стадия определяется как IIIB, которая предполагает консервативную терапию без операции [6].

Вторым не менее важным моментом является «напрасное» проведение предоперационной химио- либо химиолучевой терапии при опухоли «Т1-Т2». В данном случае ошибочная тактика лечения может привести не только к настороженности ряда хирургов к проведению операции после химиотерапии, в связи с мнением, что неадъювантная химиотерапия ухудшает послеоперационное течение пациентов, увеличивает послеоперационную летальность [4], но и к увеличению сроков начала показанного для данной стадии хирургического лечения с риском прогрессирования заболевания при неадекватном ответе опухоли на химиопрепараты.

Также необходимо учесть и побочное действие ряда химиопрепаратов, которое по ряду причин может усугубить функциональное состояние пациента, отсрочив либо полностью

лишив больного возможности хирургического, показанного на данной стадии заболевания, лечения. Идеальным вариантом было бы проведение EBUS всем пациентам с рентгенологически подтвержденной лимфаденопатией внутригрудных лимфоузлов (ВГЛУ) при НМРЛ. Но необходимость госпитализации пациента в стационар, относительная дороговизна процедуры, занятость эндоскопического кабинета и другие аспекты не позволяют на сегодняшний день отнести данный вид исследования к рутинной практике.

Выводы

1. В определении N-статуса пациентов с НМРЛ, имеющих воспалительные процессы в легочной ткани, необходима гистологическая (либо цитологическая) верификация медиастинальных лимфоузлов под навигацией с использованием EBUS, EUS, а также может потребоваться медиастиноскопия/видеоторакоскопия
2. Согласно полученным данным, неоадьювантное лечение не увеличивает частоту хирургических осложнений, а также не усугубляет послеоперационный период.

Список литературы

1. Hainsworth J.D. Phase II trial of preoperative pemetrexed plus carboplatin in patients with stage IV-III nonsquamous non-small cell lung cancer (NSCLC) Lung Cancer 2018. no 5. P.6–12.
2. Candice Lee, David A. Guel, Benny Weksler. Is there a role for upfront surgery in patients with N2 disease and good prognostic features? Journal of Thoracic Disease, 2019. No 11 (9) P. 34-38.
3. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Рак легкого: руководство, атлас. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 656.
4. Васюков М.Н., Сеньчукова М.А., Литвинов А.В. Хирургическое лечение рака легкого после неоадьювантной химиотерапии // Поволжский онкологический вестник. 2016. № 4. С. 25-31.
5. «Злокачественное новообразование бронхов и легкого». Клинические рекомендации 2020. [Электронный ресурс]. URL: https://oncology-association.ru/wp-content/uploads/2020/12/rak-legkogo_02.pdf. (дата обращения: 10.04.2021).
6. Kaseda K. Identification of false-negative and false-positive diagnoses of lymph node metastases in non-small cell lung cancer patients staged by integrated 18F-fluorodeoxyglucosepositron emission tomography/computed tomography: A retrospective cohort study. Thoracic Cancer. 2016. No 7. P. 473-480.
7. Mia Schmidt-Hansen, David R. Baldwin, Elise Hasler, Javier Zamora, Víctor Abraira, Marta Roqué I Figuls. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected

resectable non-small cell lung cancer. Review Cochrane Database Syst. Rev. 2014. P. 68-72. DOI: 10.1002/14651858.

8. Gerard A. Silvestri, Anne V. Gonzalez, Michael A. Jantz, Mitchell L. Margolis, Michael K. Gould, Lynn T. Tanoue, Loren J. Harris, Frank C. Detterbeck. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013. Vol. 143. No 5. P. 27-32.

9. Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. Chest. 2013. Vol. 143 (5). P. e211S-e250S. DOI: 10.1378/chest.12-2355.

10. Roth J.A., Fossella F., Komaki R. A randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer. J. Natl Cancer Inst. 1994. Vol. 86. P. 673-680.

11. Gail E. Darling, Donna E. Maziak, Richard I. Inculet, Karen Y. Gulenchyn, Albert A. Driedger, Yee C. Ung, Chu-Shu Gu, M. Sara Kuruvilla, Kathryn J. Cline, Jim A. Julian, William K. Evans, Mark N. Levine. Positron emission tomography-computed tomography compared with invasive mediastinal staging in non-small cell lung cancer: results of mediastinal staging in the early lung positron emission tomography trial. J. Thorac Oncol. 2011. Vol. 6 (8). P. 1367-1372. DOI: 10.1097/JTO.0b013e318220c912.