

## Систематическая медиастинальная лимфатическая диссекция — стандарт в хирургическом лечении больных немелкоклеточным раком легкого I, II и IIIA стадии

Российский онкологический научный центр им. Н.Н.Блохина РАМН, г. Москва

НИИ клинической онкологии, торако-абдоминальное отделение, г. Москва

M.I.Davydov, B.E.Polotsky, A.K.Allakhverdiev

## Systematic mediastinal lymph dissection (SMLD) as a standard of surgical treatment of patients with the I, II and IIIA stage nonsmall cell lung cancer (NSSLС)

### Summary

The reasonability of SMLD in lung carcinoma when compared with resection of enlarged lymph nodes only has been widely discussing in literature. This study was aimed to define the tumour extent and to improve results of surgical treatment of NSSLС applying the "extended" surgical intervention (with SMLD) as a standard. The study analyzed short-term and long-term outcomes in 1109 NSSLС patients of 18 to 80 yrs old who were operated at the Russian Oncology Scientific Centre in 1980 to 1999. Of the total number of surgical interventions, 417 (37.6 %) were "extended" and 692 (62.4 %) were typical. In the "extended" surgery group, 86 (44.6 %) of the patients had NSSLС stage I, 144 (35.5 %) had the stage II and 87 (20.9 %) had the stage IIIA; in the "typical" group, there were 429 (62 %), 146 (21.1 %) and 117 (16.9 %) patients, respectively. The total survival was significantly higher in the SMLD group ( $p = 0.03$ ). The 3-year survival and the 5-year survival was 65 % and 55 % after the extended surgery and 54 % and 43 % after the typical surgery, respectively. The tumour relapse in the bronchial stump in 6.2 %, metastases at the mediastinal lymph nodes in 8.7 % and at the supraclavicular lymph nodes in 1.7 % were found in the typical surgery group. These parameters in the extended surgery group were 1.9 %, 3.6 % and 0.9 %, respectively ( $p < 0.05$ ). Thus, the SMLD technique improves long-term results of surgical treatment of NSSLС stages I, II and IIIA. It decreases the rate of local relapses of the tumour and does not increase the rate of post-surgery complications and mortality. This type of surgical intervention is thought to be the standard surgical treatment of lung carcinoma and has to be performed in all the patients despite of the tumour size, histological, clinical and anatomical type and of its location in the lung.

### Резюме

В мире продолжается дискуссия о целесообразности выполнения систематической медиастинальной лимфатической диссекции (СМЛД) при резектабельном раке легкого по сравнению с удалением только увеличенных лимфатических узлов. Целью нашего исследования явилось уточнение распространенности опухолевого процесса и улучшение результатов хирургического лечения НМРЛ путем внедрения в клиническую практику расширенных операций (с СМЛД) в качестве стандарта. В основу работы положен анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения 1109 больных НМРЛ в возрасте 18–80 лет, оперированных в торакальном отделении Российского онкологического научного центра в период с 1980 г. по 1999 г. Из общего числа оперативных вмешательств 417 (37,6 %) были "расширенными", 692 (62,4 %) — "типичными". В группе "расширенных" операций было 186 (44,6 %) больных I стадией, 144 (35,5 %) со II стадией и 87 (20,9 %) с IIIA стадией, среди "типичных" операций — 429 (62 %) с I стадией, 146 (21,1 %) со II и 117 (16,9 %) больных с IIIA стадией. Общая выживаемость была достоверно выше в группе с СМЛД ( $p = 0,03$ ), 3- и 5-летняя выживаемость составила после "расширенных" операций 65 и 55 %, после "типичных" — 54 и 43 % соответственно. После "типичных" операций рецидив опухоли в культе бронха выявлен в 6,2 %, метастазы в лимфатических узлах средостения — в 8,7 %, а в надключичных лимфатических узлах — в 1,7 %. После "расширенных" операций рецидив в культе бронха составил 1,9 %, метастазы в лимфатические узлы средостения и надключичную область — 3,6 и 0,9 % соответственно ( $p < 0,05$ ). Таким образом, СМЛД улучшает отдаленные результаты хирургического лечения НМРЛ I, II и IIIA стадий, способствуя снижению при этом частоты локо-регионарных рецидивов и не увеличивая частоту послеоперационных осложнений и летальности. Данный объем операции должен служить стандартом в хирургии рака легкого и выполняться всем пациентам вне зависимости от размеров опухоли, ее гистологической структуры и клинико-анатомической формы, а также локализации в легком.

Необходимость выполнения систематической медиастинальной лимфатической диссекции (СМЛД) в хирургическом лечении немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) все еще остается предметом дискуссии. Термин "систематическая лимфатическая диссекция" был принят как основной на международном семинаре IASLC в г. Лондоне в 1996 г. Одни авторы полагают, что СМЛД должна выполняться у большинства пациентов с резектабельным раком

легкого [1–7]. Другие [8–11] рекомендуют считать стандартом лишь удаление увеличенных лимфатических узлов. По данным литературы, за последнее время проведено два рандомизированных и одно большое нерандомизированное исследование [11–13]. J.R.Izbicki et al. [12] сообщили, что радикальная систематическая лимфодиссекция не влияет на безрецидивную или общую выживаемость больных НМРЛ. По мнению авторов, лишь небольшая группа

пациентов с наличием метастазов в лимфатические узлы средостения может получить преимущество от ее выполнения. По данным *K.Sugi et al.* [11] нет достоверных различий в частоте рецидивирования и выживаемости больных при периферическом НМРЛ меньше 2 см в диаметре. *S.M.Keller et al.* [13], проведя большое нерандомизированное исследование, сообщили, что СМЛД способствует уточнению распространенности опухолевого процесса, в частности более частому выявлению N2 болезни, а так же улучшает отдаленные результаты хирургического лечения больных НМРЛ. Таким образом, роль СМЛД в хирургии НМРЛ остается неоднозначной.

Целью нашего исследования явилось уточнение распространенности опухолевого процесса и улучшение результатов хирургического лечения НМРЛ путем внедрения в клиническую практику в качестве стандарта расширенных операций.

## Материалы и методы

В основу работы положен анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения 1 109 больных немелкоклеточным раком легкого, оперированных в торакальном отделении Российского онкологического научного центра в период с 1980 по 1999 гг. Мужчин среди них было 948 (85,5 %) и женщин 161 (14,5 %). Возраст пациентов варьировал от 18 до 80 лет. Большинство больных (84,1 % наблюдений) были старше 50 лет, пациентов старше 60 лет было 36,3 %. В возрасте старше 70 лет оперированы 49 человек (4,4 %).

В качестве операционного доступа использовалась боковая торакотомия по V межреберью. Техника резекции легкого не отличалась в сравниваемых группах (использовалась классическая лоб-, билобили пневмонэктомия). Опухоли, враставшие в окружающие органы и структуры (Т3- в перикард, диафрагму, грудную стенку) оперировались с дополнительной резекцией этих структур.

Маркировка лимфатических узлов производилась соответственно международной карте регионарных зон метастазирования рака легкого, предложенной *T.Naruke* [6].

Типичные оперативные вмешательства ограничивались удалением лимфатических (# 10, # 11, # 12) и трахеобронхиальных (# 7 и # 4) узлов корня легкого.

Оперативные вмешательства, сопровождающиеся выполнением СМЛД, были отнесены в разряд расширенных операций. При операциях справа дополнительно удалялась верхняя медиастинальная клетчатка с лимфатическими узлами между трахеей и ее бифуркацией и верхней полой веной от уровня дуги непарной до подключичной вены. Трахея, верхняя полая вена, восходящая часть аорты освобождались от окружающих тканей, при этом всегда выполнялась перевязка и пересечение дуги непарной вены. Удалялись так же прекаважные (# 3а), ретротрахеальные (# 3р), бифуркационные (# 7) и параэзофагальные (# 8) лимфатические узлы, а также лимфоузлы легочной связки (# 9). При левосторонних опухолях всегда удалялся "подаортальный" компонент, находящийся между левой легочной артерией, дугой аорты, левым возвратным и диафрагмальным нервами (# 5 — субаортальные лимфатические узлы и # 6 — парааортальные лимфатические узлы).

Распределение больных в зависимости от распространенности опухолевого процесса, типа и объема выполненной операции показано в табл. 1. Из общего числа оперативных вмешательств 417 (37,6 %) составили "расширенные" операции, 692 (62,4 %) — "типичные" операции. В группе "расширенных" операций больные I стадией составили 186 (44,6 %), II стадия установлена у 144 (35,5 %) и IIIA — у 87 (20,9 %) пациентов. Среди "типичных" операций I стадия диагностирована у 429 (62 %), II — у 146 (21,1 %) и IIIA — у 117 (16,9 %) больных.

В большинстве наблюдений — у 805 пациентов (72,6 %) — был отмечен плоскоклеточный рак, в

**Таблица 1**  
*Распределение больных по распространенности и типу хирургического вмешательства в зависимости от объема выполненной операции*

Стадия заболевания	Число больных				
	всего	тип операции			
		пневмонэктомия		лоб- и билобэктомия	
		расширенные, абс. / %	типичные, абс. / %	расширенные, абс. / %	типичные, абс. / %
I стадия	615	89 / 34,4*	95 / 39,9*	97 / 61,4*	334 / 73,6*
T1N0M0		7	6	51	96
T2N0M0		82	89	46	238
II стадия	290	101 / 39*	64 / 26,9*	43 / 27,2*	82 / 18*
T1-2N0M0		40	25	37	51
T3N0M0		61	39	6	31
IIIA стадия	204	69 / 26,6*	79 / 33,2*	18 / 11,4*	38 / 8,4*
T1-2N2M0		28	24	14	32
T3N1-2M0		41	55	4	6
Итого:	1 109 / 100	259 / 23,4	238 / 21,5	158 / 14,2	454 / 40,9

Примечание: \* — указан процент относительно объема операции.

группе "расширенных" операций он составил 320 (28,9 %), в группе "типичных" — 485 (43,7 %). Аденокарцинома была выявлена у 304 (27,4 %) больных, в группе "расширенных" операций у 97 (8,7 %) и в группе "типичных" — у 207 (18,7 %).

Из общего числа операций пневмонэктомии составили 497 (44,8 %), лоб- и билобэктомии — 612 (55,2 %). При I стадии это соотношение было 184 (29,9 %) против 431 (70,1 %), при II стадии — 165 (56,9 %) против 125 (43,1 %) и при IIIA стадии — 148 (72,5 %) против 56 (27,5 %) соответственно. Из выполненных пневмонэктомий 259 (52,1 %) были "расширенными", 238 (47,9 %) — "типичными". Среди лобэктомий 158 (25,8 %) были выполнены в "расширенном" объеме, 454 (74,2 %) явились "типичными".

При оценке непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения исследовалась кумулятивная выживаемость по методу *Kaplan–Meier* с использованием компьютерной программы *Statistics 5.5*. Для оценки достоверности различий в сравниваемых группах использовались *Log rank test* и *Cox F test*. При оценке достоверности различий в малых выборках использовался критерий Фишера.

## Результаты

Сравнение отдаленных результатов проводилось в группах пациентов с одинаковой распространенностью опухоли, соответствующей критериям T, N и M.

При сравнении общей выживаемости последняя была достоверно выше в группе пациентов, которым выполнялась СМЛД ( $p = 0,03$ , *Log rank test*). После "расширенных" операций 3 и 5 лет прожили 65 и 55 % пациентов, после "типичных" — 54 и 43 % больных соответственно (рис. 1).

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что оперативные вмешательства при стадии I, выполняемые с обязательной СМЛД, достоверно улучшают 3- и 5-летнюю выживаемость больных с 65,7 и 51,2 % до 77,8 и 65 % случаев в сравнении

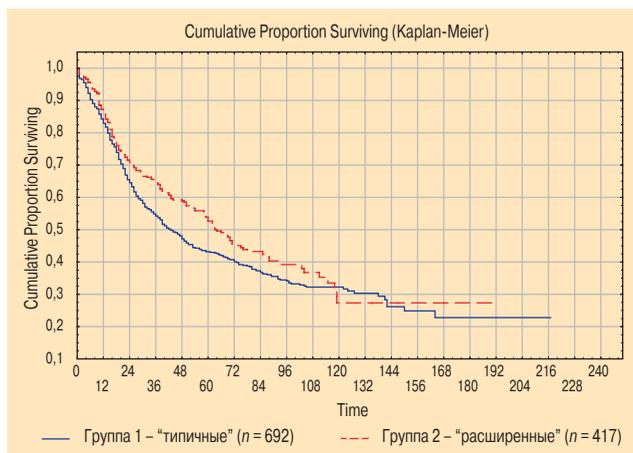


Рис. 1. Кривые общей выживаемости после "расширенных" и "типичных" операций ( $p = 0,03$ ; *Log rank test*)

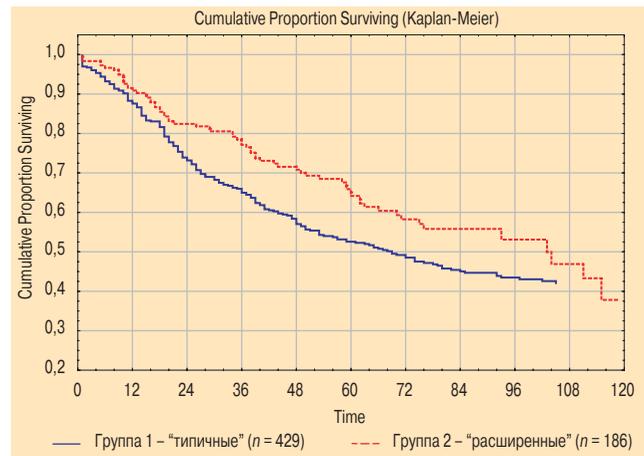


Рис. 2. Сравнительная оценка выживаемости в зависимости от объема операции при I стадии НМРЛ ( $p = 0,03$ ; *Log rank test*)

с "типичными" операциями, не сопровождающимися удалением клетчатки и лимфатических узлов средостения ( $p = 0,03$ , *Log rank test*; рис. 2).

Статистический анализ продолжительности жизни пациентов II стадии, оперированных по поводу НМРЛ, в зависимости от объема выполненной операции показал следующие результаты: 3- и 5-летняя выживаемость в группе пациентов, которым выполнялась СМЛД, составила 60 и 49,4 %, в группе "типичных" операций те же сроки прожили 38,7 и 31 % соответственно. Полученные различия являются статистически достоверными ( $p = 0,003$ ; *Log rank test*). Сравнительный анализ двух кривых выживаемости приведен на рис. 3. Нужно отметить, что основную массу в анализируемой группе составили пациенты с IV стадией (T2N1M0 и T3N0M0), тогда как пациенты с распространенностью T1N1M0 (IIA стадия) составили лишь 8 % от общего числа больных со II стадией.

При IIIA стадии также получено улучшение отдаленных результатов в группе "расширенных" операций в сравнении с "типичными". Выживаемость 3 и 5 лет составила 44 и 31,3 % против 28,5 и 18 % после

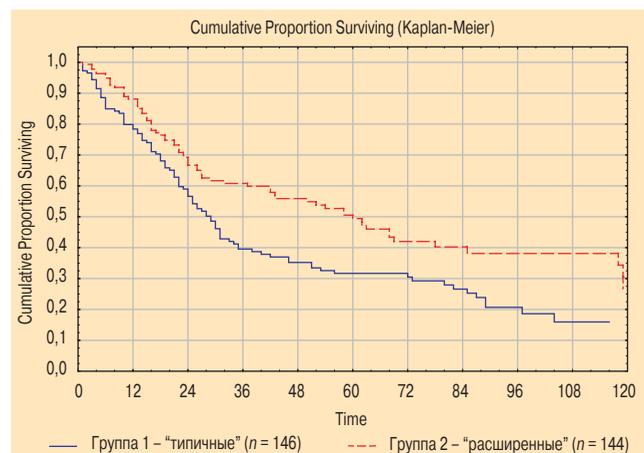


Рис. 3. Кумулятивная выживаемость в зависимости от объема операции при II стадии НМРЛ ( $p = 0,003$ , *Log rank test*)

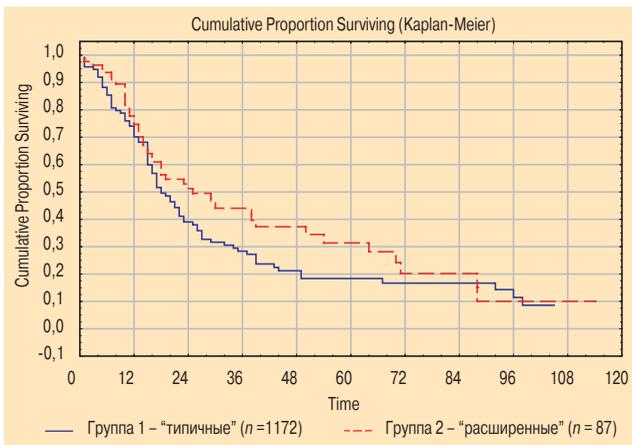


Рис. 4. Кумулятивная выживаемость в зависимости от объема операции при IIIA стадии НМРЛ ( $p < 0,05$ ; *Cox F test*)

оперативных вмешательств с СМЛД и без нее соответственно ( $p < 0,05$ , *Cox F test*; рис. 4).

Отдаленные результаты хирургического лечения больных НМРЛ характеризуются не только продолжительностью их жизни, но и частотой и характером развития рецидива заболевания. Учитывая особенности выполненных операций, проведен анализ частоты метастазирования во внутригрудные и надключичные лимфатические узлы, а также появление рецидива в области культи бронха.

После "типичных" операций рецидив в культе бронха выявлен в 6,2 %, метастазы в лимфатических узлах средостения в 8,7 % и в надключичных лимфатических узлах — в 1,7 % наблюдений. После "расширенных" операций возврат болезни в культе бронха составил 1,9 %, метастазы в лимфатические узлы средостения и надключичную область — 3,6 и 0,9 % соответственно. Полученные данные свидетельствуют о достоверном снижении локо-регионарных рецидивов в группе больных, у которых оперативное вмешательство сопровождалось СМЛД ( $p < 0,05$ ; табл. 2).

## Результаты и обсуждение

СМЛД с технической точки зрения является не сложной, но требующей тщательности выполнения процедурой и может быть применена любым торакальным хирургом. С ростом хирургического опыта и усовершенствованием индивидуальной техники ее выполнения уровень осложнений снижается до стандартных цифр и не увеличивается послеоперационная смертность. *J.R.Izbicki et al.* [14] утверждают, что СМЛД лишь удлиняет продолжительность оперативного вмешательства, не увеличивая при этом кровопотерю, риск повторной операции и смертность. По данным *K.Sugi et al.* [11], уровень осложнений после СМЛД был достоверно выше, чем при типичных операциях (23,8 % против 3,4 %), но при этом не наблюдалось серьезных хирургических осложнений и "смерти на операционном столе". В нашем исследовании после СМЛД осложнения

были в 23 % наблюдений, послеоперационная летальность составила 3,5 %.

Таким образом, как мы отмечали выше, в литературе и практике до сих пор продолжается дискуссия об онкологической целесообразности "расширенных" операций при НМРЛ. В настоящее время, поскольку послеоперационные осложнения и летальность после этих операций не превышают показатели после "типичных" вмешательств, актуальность этого спора особенно ощутима. Очевидны сложности сравнения материалов различных клиник, что связано с существующей установкой, хирургическими, анестезиологическими и послеоперационными особенностями операций, использованием пред- и послеоперационного дополнительного противоопухолевого лечения и так далее. Понимая все это, тем не менее, необходимо определиться в тактике хирургического лечения, так как от этого во многом зависит развитие лечения НМРЛ в целом.

Важно отметить, что первопричиной полученных результатов мы считаем снижение локо-регионарных рецидивов у пациентов, которым выполнялась СМЛД, частота которых в общем составила 13,8 %. После стандартных операций они наблюдались более чем в 2 раза чаще и составили 26,5 %,  $p < 0,05$ . В частности, возврат болезни в качестве метастазов в лимфатические узлы средостения в группе "расширенных" и "типичных" операций составил 6,9 и 12,8 % соответственно ( $p < 0,05$ ). Различия сохранялись и в отношении метастазирования в надключичные лимфатические узлы (2,3 % против 4,3 %) и рецидивов в культе бронха (4,6 % против 8,5 %) после "расширенных" и "типичных" операций соответственно ( $p < 0,05$ ).

Также следует подчеркнуть, что улучшение результатов операций достигнуто не в результате применения комбинированного лечения, а прежде всего за счет совершенствования самого хирургического метода, его адекватного реанимационно-анестезиологического обеспечения.

Немаловажным обоснованием СМЛД является тот факт, что, только удалив полностью клетчатку средостения с лимфатическими узлами (а не отдельно лимфатические узлы), т. е. выполнив СМЛД, а не лимфаденэктомию, можно объективно оценить внутригрудную распространенность опухоли.

Таблица 2  
Рецидивы после "расширенных" и "типичных" операций

Локо-регионарные рецидивы	Объем операции	
	"типичная" (n = 692 / %)	"расширенная" (n = 417 / %)
Рецидив в культе	25 / 6,2	8 / 1,9
Mts внутригрудные, л / у	60 / 8,7	15 / 3,6
Mts надключичные, л / у	12 / 1,7	4 / 0,9

Таким образом, после проведенного анализа можно утверждать, что СМЛД не только уточняет распространенность опухолевого процесса, но также улучшает отдаленные результаты хирургического лечения НМРЛ I, II и IIIA стадий, способствуя снижению при этом частоты локо-регионарных рецидивов и не влияя на увеличение частоты послеоперационных осложнений и летальности. Данный объем операции должен служить стандартом в хирургии рака легкого и выполняться всем пациентам, вне зависимости от размеров опухоли, ее гистологической структуры и клинико-анатомической формы, а также локализации в легком.

## Литература

1. Колесников И.С., Лыткин М.И., Шалаев Ш.А. Особенности резекции левого легкого по поводу рака в далеко зашедшей стадии заболевания. *Вопр. онкол.*, 1984; 30 (9): 43.
2. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Рак легкого. М.; 1994
3. Давыдов М.И., Пирогов А.И., Полоцкий Б.Е. и др. Современные принципы хирургического лечения рака легкого. В кн.: Ий съезд онкологов стран СНГ: Материалы. М.; 1996. 2: 375.
4. Полоцкий Б.Е. Хирургическое лечение немелкоклеточного рака легкого. Биологические особенности опухоли и факторы прогноза: Дис. ... д-ра мед. наук. М.; 1995.
5. Naruke T., Goya T., Tsuchiya R., Suemasu K. The importance of surgery to non-small cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastasis. *Ann. Thorac. Surg.* 1988; 46: 603–609.
6. Martini N., Flehinger B.J., Zaman M.B., Beattie E.J. Results of resection of non-oat cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastases. *Ann. Surg.* 1983; 198: 386–397.
7. Takizawa T., Terashima M., Koike T. et al. Mediastinal lymph node metastasis in patients with clinical stage I peripheral non-small-cell lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1997; 113 (2): 248–252.
8. Вагнер Р.И., Зайцев В.Ф., Шуткин В.А. Характеристика метастазирования рака легкого у больных молодого возраста. *Вестн. хир.* 1986; 11: 11–14.
9. Sorensen J.B., Badsberg J.H. Prognostic factors in resected stages I and II adenocarcinoma of the lung. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1990; 99: 218–226.
10. Thomas P.A., Piantadosi S., Mountain C.F. The Lung Cancer Study Group. Should subcarinal lymph nodes be routinely examined in patients with non-small cell lung cancer? *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1988; 95: 883–887.
11. Sugi K., Nawata K., Fujita N. et al. Systematic lymph node dissection for clinical diagnosed peripheral non-small lung cancer less than 3 cm in diameter. *Wld. J. Surg.* 1998; 22: 290–295.
12. Izbicki J.R., Passlick B., Pantel K. et al. Effectiveness of radical systematic mediastinal lymphadenectomy in patients with respectable non-small cell lung cancer. *Ann Surg* 1998; 227: 138–144.
13. Keller S.M., Adak S., Wagner H. et al. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stages II and IIIA non-small cell lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 70: 358–365.
14. Izbicki J.R., Thetter O., Habekost M. et al. Radical systematic lymphadenectomy in non-small cell lung cancer: A prospective controlled randomized clinical trial. *Br. J. Surg.* 1994; 81: 229–235.
15. Lacquet L.K. Present views of the surgical treatment of non-small cell lung cancer. *Kon. Acad. Geneesk. Belg.*, 1994, 56 (5): 473–493.

Поступила 04.02.05

© Коллектив авторов, 2007

УДК 616.24-006.6-089:616.27-089