doi: 10.17116/hirurgia201611228-31

Операции у больных немелкоклеточным раком легкого после самостоятельной химиолучевой терапии

Д.м.н. О.В. ПИКИН*, д.м.н. А.Б. РЯБОВ, д.м.н. В.А. ГЛУШКО, д.м.н. К.И. КОЛБАНОВ, к.м.н. А.М. АМИРАЛИЕВ, к.м.н. Д.А. ВУРСОЛ, В.А. БАГРОВ, к.м.н. В.В. БАРМИН

МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (дир. — член-корр. РАН, проф. А.Д. Каприн), Москва

Оперативные вмешательства после самостоятельной химиолучевой терапии (ХЛТ) у больных немелкоклеточным раком легкого (НМ РЛ) выполняют редко, в основном — по жизненным показаниям при развившихся осложнениях опухолевого процесса или рецидиве заболевания. Цель исследования — исследование непосредственных и отдаленных результатов операций у больных с рецидивом НМ РЛ после самостоятельной ХЛТ. Материал и методы. В ретроспективное исследование включены данные о 14 больных (10 мужчин и 4 женщины, медиана возраста — 52,6 года) НМ РЛ, оперированных в торакальном отделении МНИОИ им. П.А. Герцена после самостоятельной ХЛТ с июня 2008 по декабрь 2013 г. При гистологическом исследовании преобладал плоскоклеточный рак (64,3%). До операции IIB стадия диагностирована у 2, IIIA — у 11 и IIIB — у 1 больного. Доза лучевой терапии варьировала от 45 до 70 Гр (медиана — 58 Гр). Среднее число курсов ХЛТ составило 3,8 на больного. Операция в объеме пневмонэктомии выполнена у всех больных, за исключением одного, которому произведена нижняя лобэктомия слева. Во всех случаях культю бронха укрывали васкуляризированным мышечным лоскутом (межреберный, из широчайшей мышцы спины). Послеоперационные осложнения классифицированы по системе TMM (Thoracic morbidity and mortality system). Результаты. Послеоперационные осложнения констатированы у 7 (50,0%) больных. Уровень II — у 2, IIIA — у 1, IVA — у 3 и V (летальный исход) — у 1 (7,1%) больного. Послеоперационная стадия рака легкого: IB — у 2, IIA — у 1, IIB — у 5, IIIA — у 4 и IIIB — у 2 больных. Общая 1, 2 и 3-летняя выживаемость составила 89,1, 82,0 и 48,0% соответственно, медиана — 35,0 мес. Безрецидивная выживаемость составила 84,2, 72,0 и 24,8% соответственно, медиана — 28,0 мес. Общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость составила 10,8%. Вывод. «Salvage»-хирургию можно рекомендовать в плане индивидуальной лечебной тактики у больных с рецидивом РЛ после проведенной ХЛТ.

Ключевые слова: рак легкого, «salvage»-хирургия, химиолучевое лечение.

Surgery for non-small cell lung carcinoma after previous chemoradiotherapy alone

O.V. PIKIN, A.B. RYABOV, V.A. GLUSHKO, K.I. KOLBANOV, A.M. AMIRALIEV, D.A. VURSOL, V.A. BAGROV, V.V. BARMIN

P.A. Hertzen Moscow Research Institute of Oncology, Russian Federation, Moscow

Aim. To investigate early and remote results of surgery in patients with recurrent non-small cell lung carcinoma (NSCLC) after previous chemoradiotherapy alone. Material and methods. The retrospective study included 14 NSCLC patients (10 men and 4 women, mean age 52.6 years) who were operated in thoracic department for the period June 2008 — December 2013. Histologically squamous cell carcinoma prevailed (64.3%). Prior to surgery stage IIB was diagnosed in 2 patients, IIIA in 11 and IIIB in 1 patient. The dose of radiotherapy ranged from 45 to 70 Gr (median 58Gr). The average number of chemotherapy cycles was 3.8 per patient. Pneumonectomy was performed in all patients except one who underwent left-sided lower lobectomy. In all cases bronchial stump was covered by vascularized muscle flap (intercostal, latissimus dorsi). Postoperative complications were classified by TMM system (Thoracic Morbidity and Mortality System). Results. Postoperative complications were observed in 7 (50.0%) patients including level II in 2 cases, IIIA in 1 case, IVA in 3 patients and V (death) in 1 (7.1%) patient. Postoperative stages of lung cancer were IB in 2 cases, IIA in 1, IIB in 5, IIIA in 4 and IIIB in 2 patients. Overall 1, 2 and 3-year survival rate was 89.1%, 82.0% and 48.0% respectively (median 35.0 months). Recurrence-free survival was 84.2%, 72.0% and 24.8%, respectively (median 28.0 months). Overall and recurrence-free 5-year survival rate was 10.8%. Conclusion. «Salvage» surgery may be recommended as individual approach in patients with reccurent lung cancer after previous chemoradiotherapy.

Keywords: lung cancer, «salvage» surgery, chemoradiotherapy.

Рак легкого (РЛ) по-прежнему занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости среди мужского населения Российской Федерации [1]. При нерезектабельной IIIA и особенно IIIB стадии немелкоклеточный (НМ) РЛ больным проводят самостоятельную химиолучевую терапию (ХЛТ). Однако у некоторых больных после констатации полной резорбции возникает рецидив заболевания или развиваются жизнеугрожающие осложнения, обусловленные основным заболевани-

© Коллектив авторов, 2016

*e-mail: pikin_ov@mail.ru

ем, а также самим лечением. Единственным средством помощи больным в сложившейся ситуации является операция, которая в англоязычной литературе получила название «salvage», т.е. спасительная [2]. Цель настоящего исследования — изучить непосредственные и отдаленные результаты операций у больных НМ РЛ после самостоятельной ХЛТ.

Материал и методы

В торакальном отделении МНИОИ им. П.А. Герцена с 2008 по 2014 г. «salvage»-операции выполнены у 14 больных (мужчин — 10, женщин — 4) НМ РЛ после самостоятельной ХЛТ. Характеристика больных представлена в **табл. 1**.

Для стадирования использовали систему TNM (2009).

У всех больных хирургический метод первоначально не рассматривался как возможный вариант лечения. Больным со IIB и IIIA стадией было отказано в хирургическом лечении по сопутствующей патологии или местной распространенности опухолевого процесса. Консервативное противоопухолевое лечение проводили по месту жительства у большинства (92,9%) больных и лишь 1 в институте им. П.А. Герцена. Полная резорбция после ХЛТ достигнута у 3 (21,4%), частичная — у 7 (50,0%) и стабилизация — у 4 (28,6%) больных. Хирургическое лечение проводили при развившемся рецидиве заболевания у 3 (21,4%), продолженном росте опухоли — у 6 (42,8%) и жизнеугрожающих осложнениях (кровохарканье, абсцедирование в зоне ателектаза, эмпиема плевры) — у 5 (35,8%) больных. Время от окончания консервативного лечения до операции варьировало от 2 до 14 мес (в среднем 6,3 мес). Обследование перед оперативным вмешательством включало компьютерную томограмму (КТ) органов грудной клетки, магнитно-резонансную томографию (МРТ) головного мозга, сцинтиграфию скелета, бронхоскопию в сочетании с эндобронхиальным и/или транспищеводным ультразвуковым исследованием (УЗИ), позитронную эмиссионную томографию (28,5%). Поскольку у большинства больных выполняли пневмонэктомию, то обязательным этапом операции считали укрытие культи главного бронха перемещенным лоскутом из широчайшей мышцы спины или межреберным лоскутом. Для градации послеоперационных осложнений использовали систему TMM (Thoracic Morbidity and Mortality System).

Выживаемость больных рассчитывали по методу Каплана—Мейера. Различия в выживаемости оценивали по критерию log-rank. Многофакторный анализ проводили с использованием регрессионной модели Cox пропорционального риска.

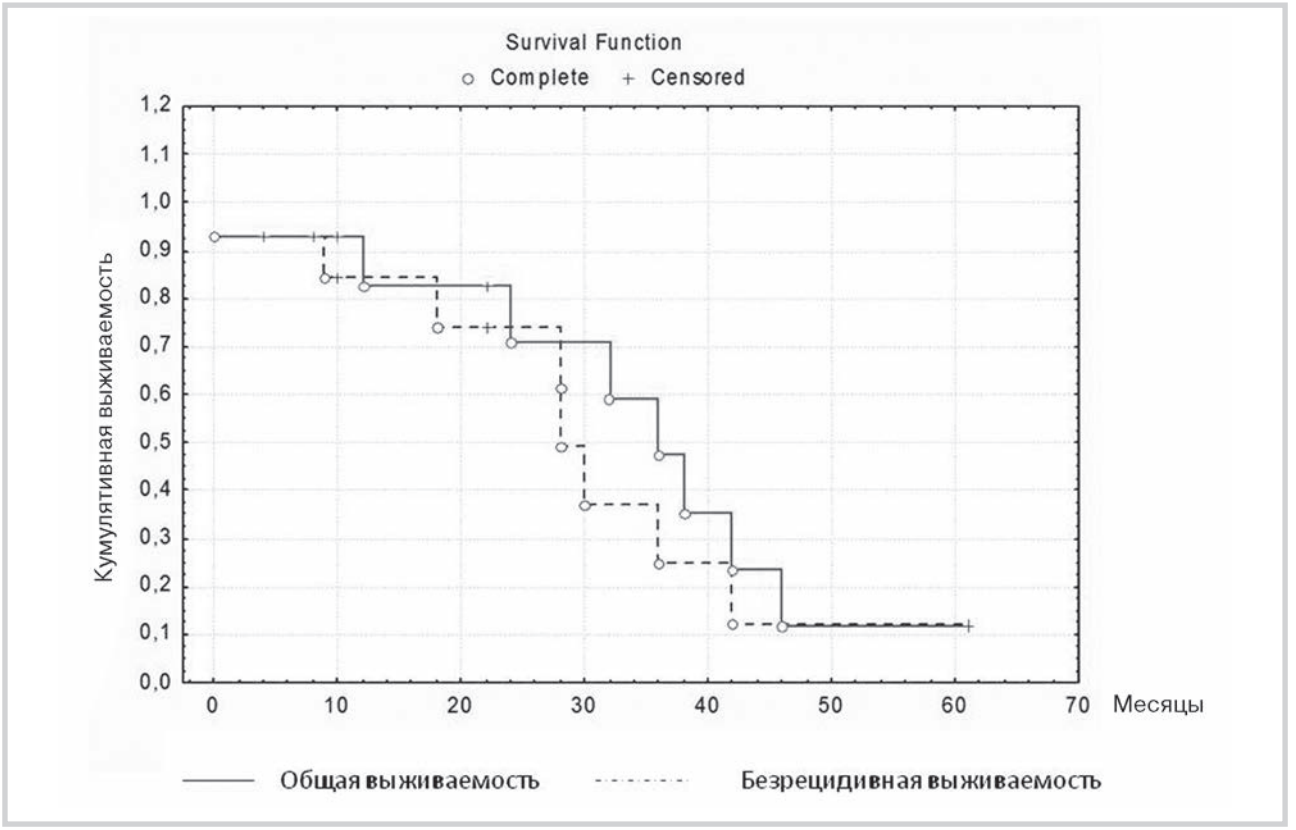
Результаты

Послеоперационные осложнения диагностированы у 50,0% больных: несостоятельность швов культи бронха — у 2 (14,1%), эмпиема плевры — у 3 (21,3%), пневмония — у 1 (7,1%), фибрилляция предсердий (ФП) — у 2 (14,1%), нагноение раны — у

Таблица 1. **Характеристика оперированных больных**

Параметр	Показатель
Пол, абс. (%):	14
мужской	10 (71,4)
женский	4 (28,6)
Средний возраст, годы	52,6
Гистологическая структура опухоли, абс. (%):	
плоскоклеточный рак	9 (64,3)
аденокарцинома	5 (35,7)
Стадия до начала лечения, абс. (%):	
IIB	2 (14,2)
IIIA	11 (78,7)
IIIB	1 (7,1)
Статус больного, абс. (%):	
ECOG 0	3 (21,3)
ECOG 1	10 (71,6)
ECOG 2	1 (7,1)
ОФВ1, %	75,0 (44—112)
ппОФВ1, %	51,9 (38—78)
Доза лучевой терапии, Гр, средняя	58 (45—70)
Количество курсов ПХТ (в среднем на больного)	3,8
Объем операции	
пневмонэктомия (справа)	13 (5)
лобэктомия	1

Примечание. ОФВ1 — объем форсированного выдоха за 1 с; ппОФВ1 — предполагаемый послеоперационный объем форсированного выдоха за 1 с; ПХТ — полихимиотерапия.



Общая и безрецидивная выживаемость больных НМ РЛ после хирургического лечения по поводу рецидива.

1 (7,1%), инфаркт миокарда (ИМ) — у 1 (7,1%) и сердечная недостаточность (СН) — у 1 (7,1%) больного. Умер 1 больной, у которого развилась несостоятельность швов культи правого главного бронха и на 8-е сутки острый инфаркт миокарда (летальность — 7,1%). По системе ТММ II степень тяжести осложнений установлена у 2 (28,6%), IIIA — у 1 (14,3%), IVA — у 42,8% и V — у одного (14,3%) больного. Таким образом, преобладали тяжелые (>IIIA степени) осложнения (71,4%).

По данным планового гистологического исследования окончательная стадия заболевания претерпела существенные изменения **(табл. 2)**.

Таким образом, изменение дооперационной стадии заболевания установлено у 7 (50,0%) больных: в сторону уменьшения — у 6, повышения — у 1 больного.

Общая 1, 2 и 3-летняя выживаемость составила 89,1, 82,0 и 48,0% (медиана — 35 мес), безрецидивная — 84,2, 72,0 и 24,8 (медиана — 28,0 мес) соответственно. Общая и безрецидивная выживаемость составила 10,8%. Различия в 3-летней выживаемости статистически достоверны (log-rank=0,02) **(см. рисунок)**.

Обсуждение

Рецидив РЛ после самостоятельной ХЛТ развивается у 24,0—35,0% больных [2]. Хирургическое лечение в этой ситуации выполняют редко из-за высокого риска послеоперационных осложнений и летальности. У некоторых больных высокие дозы лучевой терапии в сочетании с химиотерапией приводят к развитию жизнеугрожающих осложнений (распад в опухоли с последующим кровохарканьем или легочным кровотечением, абсцедирование в зоне ателектаза с риском развития эмпиемы плевры), что диктует необходимость выполнения операции по жизненным показаниям.

В отличие от неоадъювантной ХЛТ, когда оперативные вмешательства выполняют через 3—4 нед после ее окончания при отсутствии фиброзных изменений тканей средостения, «salvage»-операции технически сложны, поскольку хирурги вынуждены оперировать через несколько месяцев и даже лет после проведенной ХЛТ в условиях выраженного фиброза [2—4]. Не удивительно, что более 90,0% всех операций составляют пневмонэктомии с резекцией смежных органов и структур (перикард, мышечная стенка пищевода, предсердие) [5]. Нам удалось выполнить лобэктомию только у 1 больного.

Серьезной проблемой является высокая частота осложнений после «salvage»-операции, которая достигает 37,0—43,0% [2, 3]. Тем не менее осложнения, непосредственно связанные с проведенной ХЛТ, по данным G. Kuzmik и соавт. (2013), отмече-

Таблица 2. **Послеоперационная стадия НМ РЛ урTNM (2009)**

Стадия, урTNM	Число больных	
	абс.	%
IB		
T2N0M0	2	14,2
IIA		
T2aN1M0	1	7,1
IIB	5	36,1
T2bN1M0	2	
T3N0M0	3	
IIIA	4	28,4
T2bN2M0	1	
T2N2M0	2	
T3N2M0	1	
IIIB	2	14,2
T2N3M0	1	
T4N2M0	1	

ны всего у 2 (14,3%) из 14 больных. В нашей серии наблюдений послеоперационные осложнения диагностированы у половины больных, из них более чем у 70,0% — тяжелые (IIIA степень и выше по классификации ТММ). Эти данные подтверждают необходимость тщательного отбора больных для выполнения подобных операций [6].

Выживаемость больных после «salvage»-операций существенно отличается, по данным авторов. Основной вопрос — оправданы ли подобные операции при рецидиве рака легкого после самостоятельного химиолучевого лечения. Так, по данным G. Kuzmik и соавт. [2], медиана выживаемости составила 9 мес, в то время как Wood и соавт. [7] сообщают о медиане выживаемости 30 мес, а по нашим данным медиана общей выживаемости составила 35 мес, безрецидивной — 28 мес, что существенно превышает подобные показатели при самостоятельной ХЛТ — 16 мес.

Наибольшим опытом выполнения «salvage»-операций при рецидиве РЛ обладают M. Casiraghi и соавт. [5], которые выполнили 43 подобных операции с летальностью 3,7%, 2- и 3-летней выживаемостью 51,0 и 42,0%, что соответствует полученным нами результатам: общая 3-летняя выживаемость — 48,0%.

Заключение

Операции по поводу рецидива РЛ после самостоятельной ХЛТ технически сложны, сопровождаются высокой частотой послеоперационных осложнений, однако способствуют увеличению продолжительности жизни больных, в том числе за счет ликвидации жизнеугрожающих осложнений консервативного противоопухолевого лечения. «Salvage»-операции можно рекомендовать в плане индивидуальной лечебной тактики у больных рецидивом РД после проведенной ХЛТ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. *Состояние онкологической помощи населению Российской Федерации в 2014 г.* М. 2015.
2. Kuzmik G, Detterbeck F, Decker R, Boffa D, Wang Z, Olivae I, Kim A. Pulmonary resections following prior definitive chemoradiation therapy are associated with acceptable survival. *Eur J CardioThorac Surg.* 2013;44:66-70.
3. Cerfolio RJ, Bryant AS, Jones VL, Cerfolio RM. Pulmonary resection after concurrent chemotherapy and high dose (60 Gy) radiation for non-small cell lung cancer is safe and may provide increased survival. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;35:718-723.
4. Daly BD, Ebright MI, Walkey AJ, Fernando HC, Zaner KS, Morelli DM et al. Impact of neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgical resection on node-negative T3 and T4 non-small cell lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141:1392-1397.
5. Casiraghi M, Solli P, Marinis F, Petrella F, Guarize J, Spaggiari L. Salvage surgery after definitive chemoradiotherapy for nonsmall-cell lung cancer. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;19:48-49.
6. Пикин О.В., Рябов А.Б., Трахтенберг А.Х., Глушко В.А., Колбанов К.И., Амиралиев А.М. и др. Анализ послеоперационных осложнений по системе ТММ у больных НМРЛ после пневмонэктомии за 5-летний период. *Хирургия (приложение «Торакальная хирургия»).* 2016;1:23-27.
7. Sharouni SY, Kal HB, Battermann JJ, Schramel FM. Sequential versus concurrent chemo-radiotherapy in inoperable stage III non-small cell lung cancer. *Anticancer research.* 2006;26:495-506.