

Хирургическое лечение больных мелкоклеточным раком легкого

А. А. Аксарин^{1,2}, М. Д. Тер-Ованесов³, С. М. Копейка², А. Б. Волкивский², И. А. Ивахненко⁴, П. А. Григорьев⁵, Е. В. Билан⁵, Н. В. Рагулина⁶

¹БУ ВО ХМАО – Югры «Сургутский государственный университет», Сургут, Россия

²БУ «Сургутская окружная клиническая больница», Сургут, Россия

³ФГБОУ ВО «Российский университет медицины» Минздрава России, Москва, Россия

⁴БУ «Нижевартовский онкологический диспансер», Нижневартовск, Россия

⁵БУ «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск, Россия

⁶БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, Россия

РЕЗЮМЕ

Актуальность. Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) является одной из самых агрессивных форм опухолей. В настоящее время продолжаются дискуссии о роли хирургии в лечении больных МРЛ.

Цель. Оценить прогностическое влияние хирургии на отдаленные результаты лечения больных мелкоклеточным раком легкого.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили 7549 больных раком легкого, диагностированные в Югре с 2002 по 2022 г. В исследование включен 71 пациент с МРЛ, перенесший радикальное хирургическое лечение. Лобэктомию была выполнена у 49 пациентов, пневмонэктомию – у 22. Систематическая лимфодиссекция (СЛД) выполнена 59 пациентам (83,1%).

Результаты. В I стадию десятилетняя выживаемость составила 65,8%, во II стадию – 33,2%, в III стадию – 14,4%. Отдаленные результаты хирургического лечения МРЛ имели существенную зависимость от состояния региональных лимфоузлов: при N₀ 10-я ОВ была 53,1%, при N₁ 10-я ОВ – 30,6%, при N₂ – 15,1%. Десятилетняя выживаемость при СЛД значительно превосходила другие вмешательства на лимфатическом коллекторе и составила 42,0%, в то время как при селективной лимфодиссекции 10-я ОВ была только 20,0%.

Выводы. Удовлетворительные отдаленные результаты у больных с I и II стадией МРЛ указывают на необходимость включения в лечебный арсенал радикального хирургического компонента в комплексное лечение больных МРЛ. Оптимальным объемом хирургического лечения является лобэктомию с систематической лимфодиссекцией. Хирургическое лечение может быть проведено у больных с IIIA и IIIB стадией МРЛ при регрессе опухоли после индукционной лекарственной терапии или химиолучевой терапии, а также в случае развития жизнеугрожающих осложнений. Для определения показаний к хирургическому лечению в данной когорте больных требуется проведение проспективных исследований.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мелкоклеточный рак легкого, хирургическое лечение, лобэктомию, пневмонэктомию, систематическая лимфодиссекция, селективная лимфодиссекция, общая выживаемость.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Surgery in the treatment of small cell lung cancer

A. A. Aksarin^{1,2}, M. D. Ter-Ovanesov³, S. M. Kopeyka², A. B. Volkivskiy², I. A. Ivakhnenko⁴, P. A. Grigoriev⁵, E. V. Bilan⁵, N. V. Ragulina⁶

¹ Surgut State University, Surgut, Russia

² Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia

³ Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

⁴ Nizhnevartovsk Oncology Dispensary, Nizhnevartovsk, Russia

⁵ District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia

⁶ Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

SUMMARY

Background. Small cell lung cancer (SCLC) is one of the most aggressive forms of lung tumors. Currently, there are ongoing discussions about the role of surgery in the treatment of patients with SCLC.

The purpose of the study: does surgery improve prognosis in patients with small-cell lung cancer (SCLC)?

Methods. The material for the study was 7549 patients with lung cancer diagnosed in Ugra from 2002 to 2022. 71 SCLC with stage I to III undergoing surgical resection were enrolled. Lobectomy was performed in 49 patients, pneumonectomy in 22. Systematic nodal dissection (SND) was performed in 59 patients (83.1%).

Results. In stage I, the ten-year overall survival rate was 65.8%, in stage II – 33.2%, in stage III – 14.4% (p=0,001). Remote results of surgical treatment of SCLC had a significant dependence on the state of regional lymph nodes: with N₀, the 10-year OS was 53.1%, with N₁ the 10-year OS was 30.6%, with N₂ – 15.1% (p=0,003). Ten-year OS with SND was significantly exceeded other dissections on the lymphatic collector to 42.0%, while with sampling nodal dissection the 10-year OS was only 20.0% (p=0,028).

Conclusion. Good remote results in patients with stage I and II SCLC indicate the need to include surgery in the complex treatment of patients with SCLC. The optimal volume of surgery is lobectomy with systematic nodal dissection. Surgery can be performed in patients with stage IIIA and IIIB SCLC in case of tumor regression after induction chemo- or chemoradiotherapy, as well as in case of life-threatening complications. Prospective studies are required to determine the indications for surgery in this cohort of patients.

KEYWORDS: small cell lung cancer, surgery, lobectomy, pneumonectomy, systematic nodal dissection, sampling nodal dissection, overall survival.

CONFLICT OF INTEREST. The authors declare that they have no conflicts of interest.

Введение

Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) относится к нейроэндокринным опухолям легкого и составляет 10–15% от всех новых случаев рака легкого [1–6]. Особенности МРЛ являются быстрое развитие заболевания, раннее лимфогенное метастазирование, частое диагностирование в распространенной стадии [2, 5, 7]. Из-за высокой чувствительности опухоли к цитостатическим препаратам основными методами лечения являются лекарственная и лучевая терапия. Данные рекомендации о консервативном лечении основаны на старых исследованиях [1]. Применение только консервативного противоопухолевого лечения позволяет достичь скромных отдаленных результатов – около 5,0% 5-летняя общая выживаемость [1–3, 8].

Ранее хирургическое лечение МРЛ практически не рассматривалось как опция лечения [9]. По данным исследования Medical Research Council 1969 г., пациенты, перенесшие лучевую терапию, достигали пятилетней выживаемости, в то время как больные после хирургического лечения не переживали пятилетний рубеж [1]. При этом из группы хирургического лечения радикальная операция была выполнена только 48% больных, 34% выполнена эксплоративная торакотомия, а 18% вообще не были оперированы. Хирургическое вмешательство стало рассматриваться как возможная опция лечения у больных МРЛ в ряде научных работ в I–II стадии [4–6, 8, 10–17].

Согласно третьей версии NCCN Guidelines Small Cell Lung Cancer, хирургическое лечение возможно у больных T1–2N0M0 стадии МРЛ. После комплексного хирургического этапа всем пациентам показана системная лекарственная терапия. Пациентам с поражением лимфоузлов показано проведение лучевой терапии [3, 4, 6].

В исследовании W. Eberhardt и соавт. больные с IB–IIA стадией получали четыре курса EP с последующим хирургическим лечением, а пациенты с IIB–IIIA стадией получали три курса EP с курсом лучевой терапии и хирургическое лечение. Медиана выживаемости и пятилетняя ОВ у всех пациентов составили 36 месяцев и 46%. При достижении R0 резекции пятилетняя ОВ составила 63%, а медиана 68 месяцев [18].

В исследовании Lim и соавт. у 59 прооперированных пациентов в I–III стадии МРЛ 1-летняя и пятилетняя ОВ достигла 76 и 52% соответственно [19].

Большинство авторов указывают, что хороших отдаленных результатов в хирургическом лечении больных МРЛ удалось достичь только при pN0 [12, 20–22].

Многие исследователи сообщают о хорошей пятилетней ОВ (33,0–52,6%), полученной при выполнении лобэктомии по сравнению с меньшим или большим объемом резекции легкого (сегментэктомия и пневмонэктомия) (13,0–31,8%) [13, 23–25].

В 2015 г. T. Takenaka и соавт. опубликовали свой эксперимент с участием 277 пациентов с МРЛ. Пятилетняя выживаемость наблюдалась у 44 прооперированных пациентов I стадии по сравнению с неоперированными пациентами (62% против 25%) ($p < 0,01$) [8].

В двух РКИ и 13 ретроспективных исследованиях (41 483 пациента) хирургическая резекция значительно

улучшила ОВ по сравнению с нехирургическим лечением в ретроспективных исследованиях, но не в РКИ. При анализе подгрупп лобэктомия была связана с улучшением ОВ при I, II и III стадии [26].

В ретроспективном исследовании J. Yuequan и соавт. у больных МРЛ во II стадии лучшие результаты получены при выполнении пневмонэктомии по сравнению с лобэктомией: пятилетняя ОВ – 31,6% в группе пневмонэктомии и 16,7% в группе лобэктомии [27]. Однако в III стадии отдаленные результаты после лобэктомии и пневмонэктомии уже не отличались. Возможно, такая разница зависела от объема лимфодиссекции, информация об объеме которой не приведена.

N. Motas и соавт. приводят хорошие отдаленные результаты спасительной хирургии при МРЛ IA–IIIC стадиях – 5-летняя ОВ достигла 66% [28].

По данным L. Yu и соавт., хирургическое лечение в сочетании с адьювантной терапией может улучшить результаты лечения пациентов с pN1 и стать новым методом лечения МРЛ [29].

В ретроспективном исследовании из 342 оперированных больных лобэктомия улучшила ОВ у пациентов с T3–4N0M0/T1–4N1–2M0 МРЛ, в то время как пневмонэктомия продемонстрировала тенденцию к улучшению ОВ без статистической значимости, а сублобарная резекция не оказала влияния на выживаемость [30].

Таким образом, показания к хирургическому вмешательству при мелкоклеточном раке легкого до сих пор остаются дискуссионными и представляют широкую палитру от полного отказа в хирургическом лечении до обширных хирургических вмешательств вплоть до ППВ стадии. И если при I стадии заболевания многие авторы допускают хирургическое лечение, то отношение к оперативному лечению при II и III стадии диаметрально противоположное [3–5, 11, 12, 31, 32].

Цель

Оценить прогностическое влияние хирургии на отдаленные результаты лечения больных мелкоклеточным раком легкого.

Материал и методы

Материалом для исследования послужили 7549 больных раком легкого, впервые диагностированные в ХМАО – Югре в период с 2002 по 2022 г. Стадирование опухолей осуществлялось по классификации TNM 8-го издания UICC. Морфологическая верификация была у 6310 пациентов (83,6%).

Среди всех гистологически верифицированных опухолей мелкоклеточный рак диагностирован в 10,8±0,4% случаев. Преобладающими формами были плоскоклеточный рак, аденокарцинома и крупноклеточный рак: 56,2±0,7, 26,6±0,6 и 3,2±0,2% соответственно.

За период наблюдения только в 2011 г. доля МРЛ достигла 14,6%, затем вновь снизилась до 10,8%. В целом МРЛ в Югре встречается реже, чем в мире.

Из всех больных МРЛ радикальное хирургическое лечение было выполнено 71 больному, которые и легли

в основу исследования. Пациенты были оперированы в период с 1.01.2002 по 31.12.2022 в онкологических учреждениях Югры: БУ «Сургутская окружная клиническая больница», БУ «Окружная клиническая больница» г. Ханты-Мансийска, БУ «Нижневартовский онкологический диспансер». Отдаленные результаты были прослежены до 1.01.2024. Чаще МРЛ болели мужчины – 58 (81,7%). Женщин было в 4,5 раза меньше – 13 (18,3%).

Средний возраст оперированных больных составил $55,0 \pm 7,4$ года. Вне зависимости от гендерной принадлежности пациенты оперированы в трудоспособном возрасте с 41 до 60 лет – 53 (74,6%) (табл. 1). Возрастной диапазон составил 42–68 лет.

Среди пациентов преобладали IV, IVB и IIIA стадии: 16,9, 23,9 и 29,6% соответственно. Более половины больных составили пациенты с местно-распространенным опухолевым процессом.

По стороне поражения преобладало правое легкое – 40 (56,3%) (табл. 2). Пациенты с опухолью в левом легком оперированы в 31 (43,7%) случае. Расположение опухоли в верхней доле (49,3%) преобладало над другими локализациями: нижняя доля – 33,8%, средняя доля – 22,5%. Поражение главного бронха справа было в одном случае, слева – в двух случаях.

В основном диагностирована периферическая форма рака – 60,6%, центральная – 39,4% (табл. 3). Центральная клиничко-анатомическая форма диагностирована в правом легком в 57,1% (16), а слева – в 42,9% (12). В верхней и нижней доле было по 11 случаев, по три случая – в средней доле и главном бронхе. При периферической клиничко-анатомической форме в 55,8% (24) опухоль была в верхней доле, в 30,2% (13) – в нижней доле и в 14,0% (6) – в средней доле.

Вне зависимости от стороны поражения больные чаще всего оперировались в IIIA стадию (табл. 4).

При локализации опухоли в правом легком на втором месте были пациенты с IVB стадией (25,0%), на третьем месте – с IA и IVB стадией (15,0%). При локализации опухоли в левом легком по убыванию больные оперированы в стадии IVB, IVB, IA, IVB и IA (22,6, 22,6, 12,9, 9,7, 3,2 соответственно).

Объем и характер оперативного лечения больных МРЛ

Всем пациентам выполнены анатомические резекции – от лобэктомии до пневмонэктомии. Лобэктомий выполнено 43 (60,6%), билобэктомий – 6 (8,4%), пневмонэктомий – 22 (31,0%) (табл. 5).

Объем операций на легочной ткани зависел от клиничко-анатомической формы. При периферическом раке в 90,7% случаев выполнены лобэктомии и билобэктомии. При центральном раке чаще выполнялись пневмонэктомии – 64,3% (табл. 6).

Систематическая лимфодиссекция выполнена большинству пациентов – 59 (83,1%), селективная лимфодиссекция выполнена пятерым (7,0%), семерым (9,9%) выполнялась только биопсия лимфоузлов при подозрении на метастатическое поражение.

Комплексное лечение применено у 56 больных (78,9%) (табл. 7).

Таблица 1
Характеристики оперированных пациентов

Стадии	Число наблюдений	Из них в возрастных группах	
		41–60 лет	61–70 лет
Стадия IA	10 (14,1%)	4	6
Стадия IB	12 (16,9%)	9	3
Стадия IIA	2 (2,8%)	2	0
Стадия IIB	17 (23,9%)	17	0
Стадия IIIA	21 (29,6%)	16	5
Стадия IIIB	9 (12,7%)	5	4
Всего	71	53 (74,6%)	18 (25,4%)

Таблица 2
Локализация опухоли

Локализация	В правом легком	В левом легком	Всего
Верхняя доля	17 (42,5%)	18 (58,1%)	35 (49,3%)
Средняя доля	9 (22,5%)	–	9 (12,7%)
Нижняя доля	13 (32,5%)	11 (35,5%)	24 (33,8%)
Главный бронх	1 (2,5%)	2 (6,4%)	4 (4,2%)
Всего	40 (56,3%)	31 (43,7%)	71

Таблица 3
Характеристика больных с учетом клиничко-анатомической формы

Локализация	Число наблюдений	Процент
Центральный	28	39,4
Периферический	43	60,6
Итого	71	100

Таблица 4
Соотношение стадии заболевания от стороны поражения при МРЛ

Стадия	Правое легкое		Левое легкое	
	Частота	%	Частота	%
Стадия IA	6	15,0	4	12,9
Стадия IB	5	12,5	7	22,6
Стадия IIA	1	2,5	1	3,2
Стадия IIB	10	25,0	7	22,6
Стадия IIIA	12	30,0	9	29,0
Стадия IIIB	6	15,0	3	9,7
Итого	40		31	

Таблица 5
Объем операций на легком при МРЛ

Объем операций	Число наблюдений	Процент
Лобэктомия	43	60,6
Билобэктомия	6	8,4
Пневмонэктомия	22	31,0
ВСЕГО	71	100

Таблица 6
Объем операций в зависимости от клиничко-анатомической формы МРЛ

Объем операций	Центральный рак	Периферический рак
Лобэктомия, билобэктомия	10 (35,7%)	39 (90,7%)
Пневмонэктомия	18 (64,3%)	4 (9,3%)
ВСЕГО	28	43

Таблица 7
Методы лечения больных МРЛ

Метод	Частота	Процент
Хирургический	15	21,1
Хирургия + АПХТ	38	53,5
Хирургия + АПХТ + ЛТ	18	25,4
Итого	71	100

Таблица 8
Зависимость метода лечения от стадии МРЛ

Стадия	Метод лечения		
	Хирургия	Хирургия + АПХТ	Хирургия + АПХТ + ЛТ
Стадия IA	3	5	2
Стадия IB	6	5	1
Стадия IIA	–	1	1
Стадия IIB	2	11	4
Стадия IIIA	2	13	6
Стадия IIIB	2	3	4
Итого	15	38	18

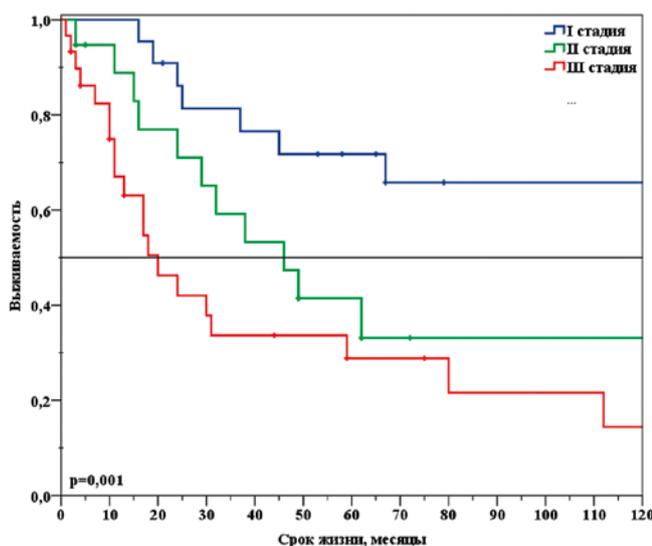


Рисунок 1. Общая выживаемость больных МРЛ

Всем им выполнена адъювантная полихимиотерапия (АПХТ). Также у 18 пациентов проведена послеоперационная лучевая терапия. В 15 случаях проведено только хирургическое лечение (21,1%).

В 70% случаев у больных с IA стадией проведено комплексное лечение, у двух с лучевой терапией. Двое пациентов отказались от ПХТ (табл. 8). У половины пациентов с IB стадией выполнено только хирургическое лечение, у второй половины – комплексное лечение.

При IIA стадии всем пациентам проведено комплексное лечение. Во IIB стадию 15 пациентов (88,2%) получили комплексное лечение. Один пациент отказался от лекарственной терапии. Один пациент не получил комплексное лечение из-за развившегося послеоперационного осложнения – несостоятельность швов бронха (НШБ) и эмпиемы плевры.

В IIIA стадию комплексное лечение проведено практически всем пациентам (19), за исключением двоих. Один отказался от лекарственной терапии, у второго из-за послеоперационных осложнений – НШБ и эмпиемы плевры.

В IIIB стадию комплексное лечение проведено всем пациентам (7), кроме двух. У одного – из-за развития осложнений и послеоперационного летального исхода, а второй отказался от продолжения специализированного лечения.

Части больным (8–11,3%) при их согласии проведено профилактическое облучение головного мозга в СОД 24 Гр.

Послеоперационный период протекал с развитием осложнений у 10 больных (14,1%). Всего было пять «хирургических» и шесть «терапевтических» осложнений (у одного больного сочетание осложнений). У четырех больных развилась несостоятельность швов бронха. В одном случае нагноение послеоперационной раны. Среди терапевтических преобладали пневмонии (3), дыхательная недостаточность (2) и нарушение ритма сердца – 1. В одном случае развитие НШБ, эмпиемы и пневмонии привело к летальному исходу (1,4%).

Наблюдение за всеми пациентами было осуществлено до 01.01.2024. Всего из наблюдения выбыло 4 пациента (5,6%) по причине выезда на постоянное место жительства в другие регионы России.

Весь статистический анализ был проведен с помощью IBM SPSS 25.

Основным критерием считалась общая и безрецидивная десятилетняя выживаемость. Для оценки выживаемости использовали метод Каплана–Мейера с логарифмическим ранговым тестом с целью оценки значимых различий.

С целью контроля статистической значимости полученных результатов использовали критерии Breslow и Tarone-Ware.

Результаты

В I стадию (n=22) общая пятилетняя выживаемость достигла 71,8±9,8%, десятилетняя – 65,8±10,6% (log rank, p=0,001) (рис. 1). Тринадцать пациентов с I стадией получили комплексное лечение (59,1%).

Во II стадию (n=19) общая пятилетняя выживаемость составила 41,4±12,0%, десятилетняя – 33,2±12,1%. Комплексное лечение было проведено семнадцати больным со II стадией.

В III стадию (n=30) пятилетняя ОВ достигла 28,8±9,3%, а десятилетняя – 14,4±8,6%. Двадцати пяти из них было проведено комплексное лечение.

Медиана ОВ при I стадии не была достигнута, при II стадии составила 46,0±11,6 мес, при III стадии – 20,0±5,2 мес.

При I стадии безрецидивная выживаемость (БРВ) составила 59,1±10,5%, десятилетняя – 51,7±11,5% (рис. 2). При II стадии пятилетняя БРВ составила 29,8±11,1%, десятилетняя БРВ не изменилась. При III стадии пятилетняя БРВ достигла 22,4±8,6%, а десятилетняя – 14,9±8,3%. Медиана безрецидивной выживаемости при I стадии не была достигнута, при II стадии составила 23,0±10,8 мес, при III стадии – 12,0±1,0 мес. Полученные результаты были статистически значимыми (log rank, p=0,002).

При анализе зависимости общей выживаемости от размеров первичной опухоли полученные различия были статистически незначимыми (log rank, p=0,069) (рис. 3).

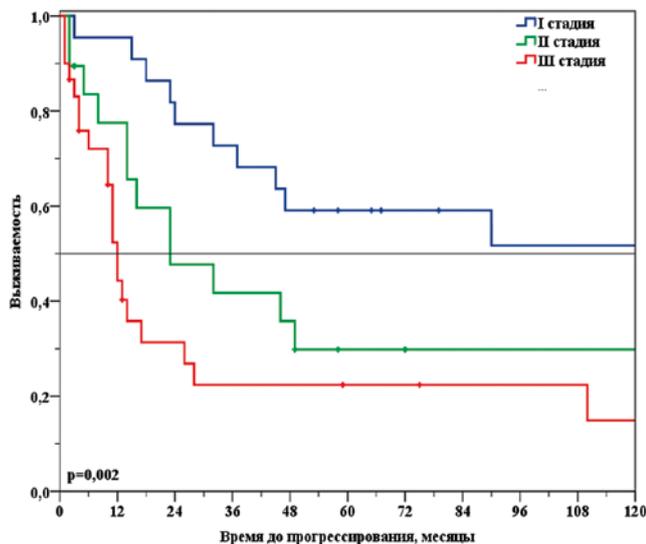


Рисунок 2. Безрецидивная выживаемость больных МРЛ

Общая пятилетняя выживаемость при pT_1 , pT_2 , pT_3 и pT_4 составила $57,8 \pm 13,2$, $50,5 \pm 9,1$, $30,0 \pm 16,0$ и $25,0 \pm 15,3\%$ соответственно. Общая десятилетняя выживаемость при pT_1 , pT_2 составила $49,5 \pm 13,6$ и $41,9 \pm 9,4\%$ соответственно. У больных с первичной опухолью с pT_3 максимальный срок наблюдения был 75 мес, а с pT_4 – 80 мес. Медиана ОВ при pT_1 была $62,0 \pm 53,5$, при pT_2 – $67,0 \pm 52,4$, pT_3 – $49,0 \pm 15,2$, pT_4 – $18,0 \pm 9,2$ мес.

В отличие от общей выживаемости, безрецидивная выживаемость при pT_1 и pT_2 была статистически значимо лучше, чем при pT_3 и pT_4 (log rank, $p=0,021$) (рис. 4). БРВ пятилетняя при pT_1 , pT_2 и pT_3 составила $47,2 \pm 12,9$, $44,1 \pm 9,1$ и $19,0 \pm 12,0\%$. При pT_4 максимальный срок наблюдения был 59 мес, и БРВ в этот срок составила $12,5 \pm 11,7\%$.

БРВ десятилетняя при pT_1 и pT_2 составила $47,2 \pm 12,9$ и $34,7 \pm 9,3\%$ соответственно. Десятилетняя БРВ при pT_3 не достигнута. Медиана БРВ при pT_1 , pT_2 , pT_3 и pT_4 составила 49,0; 37,0; 13,0 и 12,0 мес соответственно.

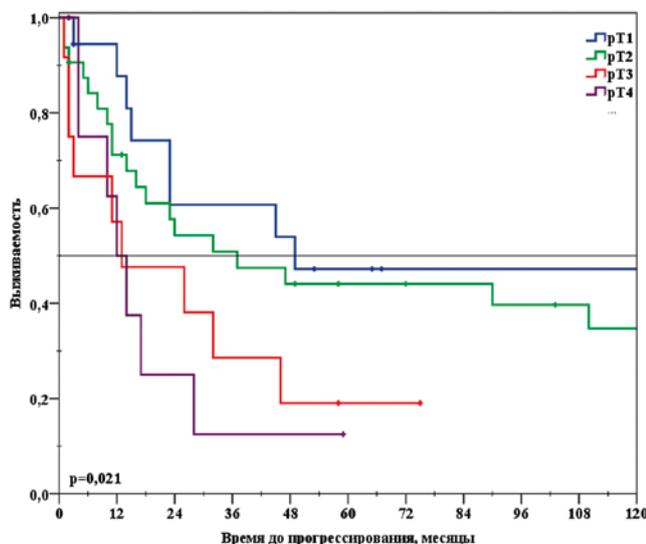


Рисунок 4. Безрецидивная выживаемость при хирургическом лечении больных МРЛ в зависимости от размеров первичной опухоли (pT)

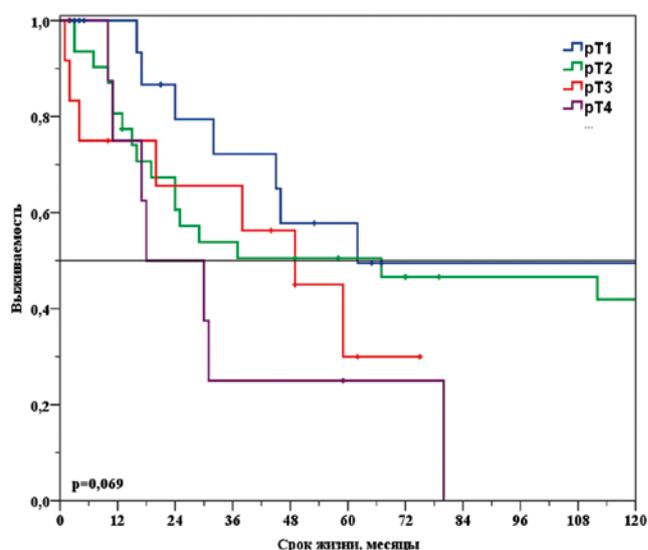


Рисунок 3. Отдаленные результаты хирургического лечения больных МРЛ в зависимости от размера первичной опухоли (pT)

Общая выживаемость пациентов с различными патологическими N стадиями статистически значимо отличалась (log rank, $p=0,003$) (рис. 5). Общая пятилетняя выживаемость при pN_0 составила $57,6 \pm 9,3\%$, при pN_1 – $45,9 \pm 12,7\%$, pN_2 – $22,7 \pm 9,9\%$. Общая десятилетняя выживаемость при pN_0 , pN_1 , pN_2 составила $53,1 \pm 9,6$, $30,6 \pm 15,1$ и $15,1 \pm 9,1\%$ соответственно (Lohinai Z. et al., 2019).

Медиана выживаемости при pN_0 не была достигнута, при pN_1 составила $59,0 \pm 20,5$ мес, а при pN_2 – $17,0 \pm 4,0$ мес.

БРВ в зависимости от наличия и уровня поражения регионарных лимфоузлов была также статистически значимая (log rank, $p=0,021$) (рис. 6). Медиана БРВ у пациентов с отсутствием регионарных метастазов (pN_0) составила $46,0 \pm 8,9$ мес, при поражении лимфоузлов pN_1 – $14,0 \pm 5,8$ мес, при метастазировании в средостенные лимфоузлы – $11,0 \pm 1,4$ мес. Пятилетняя БРВ при pN_0 , pN_1 , pN_2 достигла $44,9 \pm 9,2$, $37,3 \pm 11,8$ и $23,01 \pm 10,0$ соответственно. Десятилетняя БРВ при отсутствии регионарных метастазов (pN_0) была $39,9 \pm 9,5\%$, при pN_1 – $37,3 \pm 11,8\%$, при pN_2 – $15,3 \pm 9,2\%$.

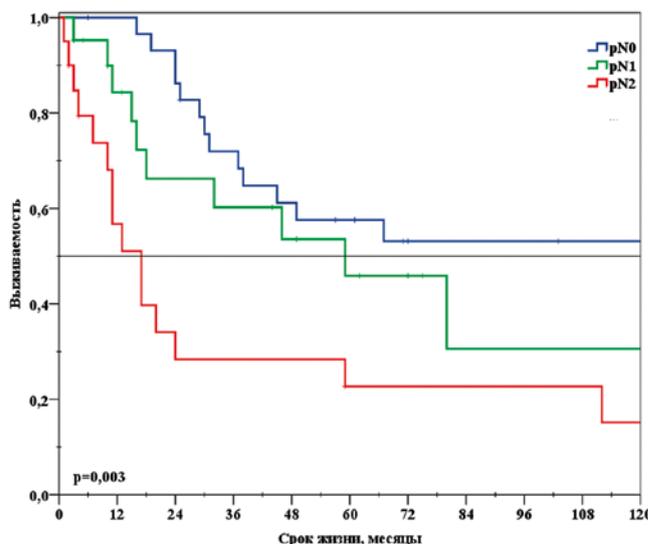


Рисунок 5. Отдаленные результаты хирургического лечения больных МРЛ в зависимости от состояния внутригрудных лимфоузлов

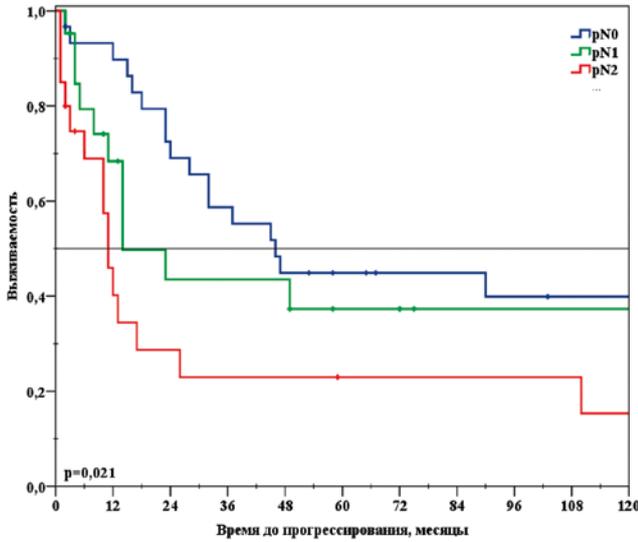


Рисунок 6. Безрецидивная выживаемость при хирургическом лечении больных МРЛ в зависимости от состояния внутригрудных лимфоузлов

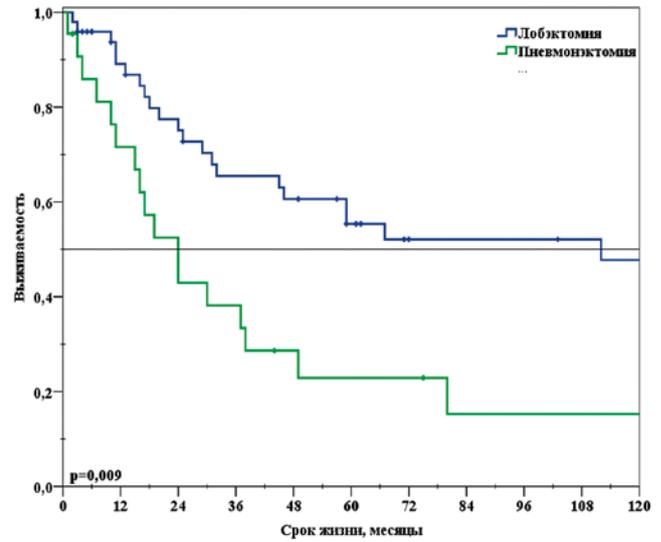


Рисунок 7. Отдаленные результаты хирургического лечения больных МРЛ в зависимости от объема хирургического вмешательства на легком

Отдаленные результаты были статистически значимо лучше при выполнении лобэктомии, чем после органосохраняющих операций (log rank, $p=0,009$) (рис. 7). Пятилетняя ОВ после лобэктомии достигла $55,4 \pm 7,7\%$, в то время как после пневмонэктомии – $22,9 \pm 9,4\%$. Десятилетняя общая выживаемость после органосохраняющих операций в три раза превышала ОВ после пневмонэктомии: $47,8 \pm 8,4$ и $15,3 \pm 8,8\%$. Медиана выживаемости после органосохраняющих операций (лобэктомия) была в 4,5 раза дольше, чем после пневмонэктомии: $112,0 \pm 47,6$ и $24,0 \pm 5,2$ мес. соответственно.

Лучшие отдаленные результаты были получены у больных, которым выполнили систематическую лимфодиссекцию по сравнению с селективной лимфодиссекцией (log rank, $p=0,028$) (рис. 8).

Общая пятилетняя выживаемость больных после выполнения СЛД составила $51,5 \pm 7,0\%$, в то время как после селективной лимфодиссекции была $40,0 \pm 17,9\%$. Наблюдение

за больными, которым не была выполнена лимфодиссекция, составило 49 мес, и ОВ составила $14,3 \pm 13,2\%$. Особенно преимущество систематической лимфодиссекции перед селективной лимфодиссекцией проявилось на рубеже десятилетней общей выживаемости: $42,0 \pm 7,6$ и $20,0 \pm 17,9\%$ соответственно. Медиана выживаемости при систематической лимфодиссекции достигла $62,0 \pm 38,0$ мес., при селективной лимфодиссекции – $46,0 \pm 23,0$ мес., а в отсутствие лимфодиссекции – $19,0 \pm 15,7$ мес.

Также статистически значимые преимущества в БРВ были получены у больных при выполнении СЛД (log rank, $p=0,05$) (рис. 9).

Пятилетняя БРВ при выполнении СЛД и селективной лимфодиссекции составила $41,4 \pm 6,8$ и $20,0 \pm 17,9\%$ соответственно. Наблюдение за больными, которым не была выполнена лимфодиссекция, составило 49 мес (БРВ – $14,3 \pm 13,2\%$). Только у больных с СЛД была достигнута десятилетняя БРВ – $37,9 \pm 7,1\%$. У больных с селективной

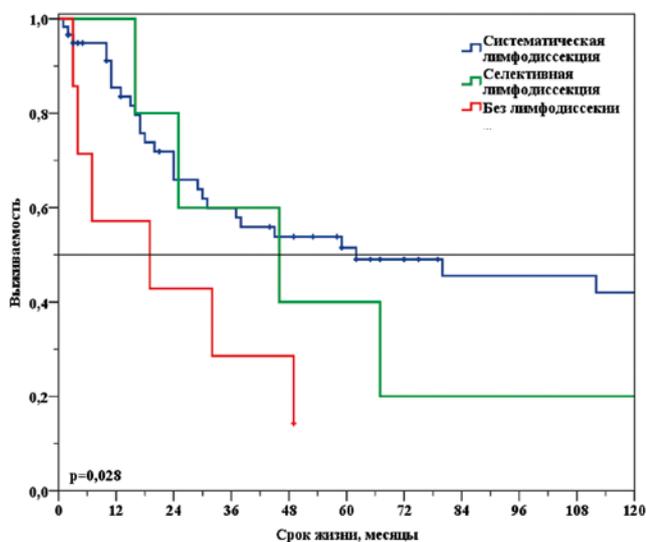


Рисунок 8. Отдаленные результаты хирургического лечения больных МРЛ в зависимости от объема лимфодиссекции

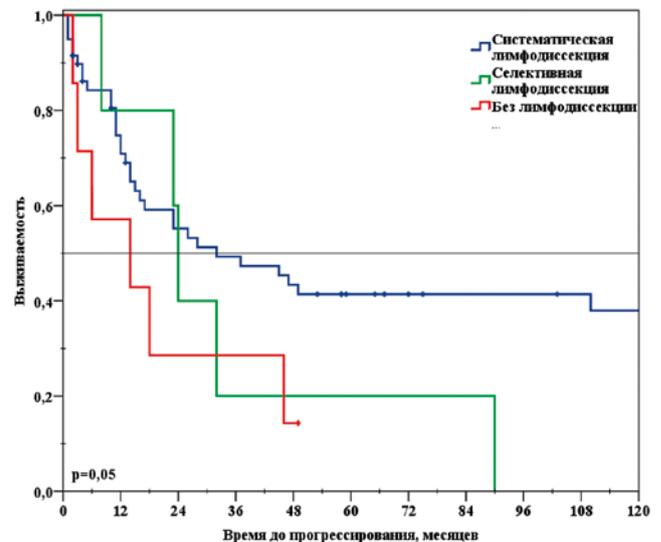


Рисунок 9. Безрецидивная выживаемость хирургического лечения больных МРЛ в зависимости от объема лимфодиссекции

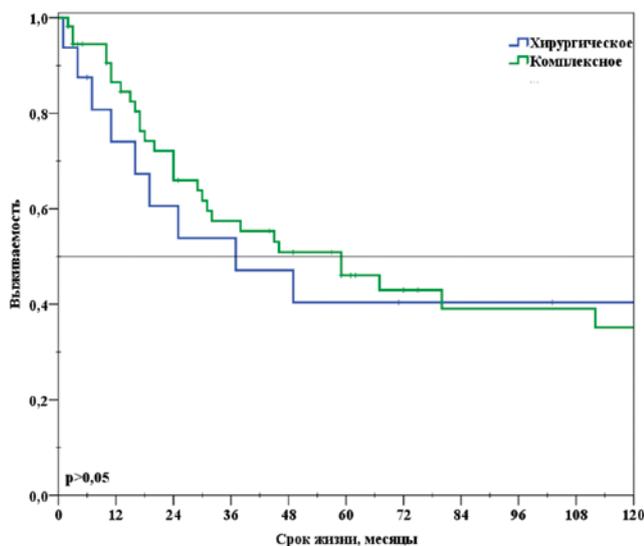


Рисунок 10. Отдаленные результаты комплексного и хирургического лечения больных МРЛ

лимфодиссекцией свыше 90 мес БРВ не было. Медиана выживаемости при СЛД, селективной лимфодиссекции и в отсутствие лимфодиссекции составила $32,0 \pm 14,0$, $24,0 \pm 1,1$ и $14,0 \pm 10,4$ мес соответственно.

Комплексное лечение больных МРЛ первые пять лет показало преимущества в отдаленных результатах по сравнению с пациентами, которым выполнили только хирургическое лечение (рис. 10). Однако результаты были статистически незначимыми (log rank, $p > 0,05$).

Комплексное лечение проведено 56 (78,9%) пациентам. 18 (25,4%) больных также получили лучевую терапию. У 15 больных (21,1%) было проведено только хирургическое лечение либо из-за отказа больных от дальнейшего лечения, либо из-за послеоперационных осложнений. Пятилетняя ОВ у больных с комплексным лечением была $46,0 \pm 7,3\%$, а при хирургическом лечении – $40,4 \pm 12,7\%$. Десятилетняя ОВ у больных с комплексным лечением была $35,2 \pm 7,9\%$, а при хирургическом лечении – $40,4 \pm 12,7\%$. Медиана выживаемости у больных с комплексным лечением и хирургическим лечением составила $59,0 \pm 17,1$ и $37,0 \pm 19,1$ мес соответственно.

Выявлены значительные отличия отдаленных результатов лечения в зависимости от гендерной принадлежности пациентов, однако статистически значимого различия не было (log rank, $p > 0,05$) (рис. 11). Пятилетняя общая выживаемость у женщин была $81,8 \pm 11,6\%$, а у мужчин – $38,8 \pm 6,9\%$. Десятилетняя ОВ у женщин в два раза превышала таковую у мужчин: $68,2 \pm 15,8$ и $29,8 \pm 7,0\%$. Полученные гендерные различия были обусловлены преобладанием I стадии среди женщин, чем у мужчин: 53,8 и 25,9% соответственно. Медиана выживаемости у женщин не была достигнута, а у мужчин составила $37,0 \pm 9,8$ мес.

Сторона поражения не оказала влияния на отдаленные результаты (log rank, $p > 0,05$). При опухоли левого и правого легкого пятилетняя ОВ составила $48,9 \pm 9,6$ и $41,8 \pm 8,4\%$, десятилетняя – $33,9 \pm 9,9$ и $41,8 \pm 8,4\%$ соответственно. Медиана выживаемости была 46 и 49 мес.

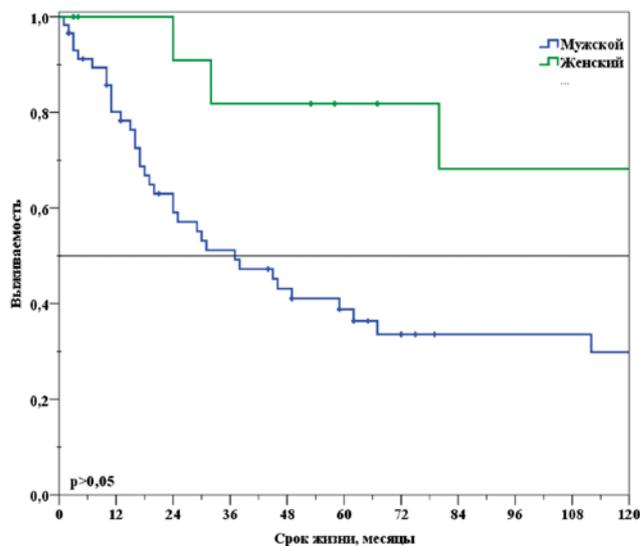


Рисунок 11. Отдаленные результаты хирургического лечения больных МРЛ в зависимости от пола

Частота возникновения локорегиональных рецидивов – 14,1% (10) – имела существенную зависимость от объема лимфодиссекции. У пяти из них лимфодиссекция не выполнялась, у трех выполнена селективная лимфодиссекция, у двух СЛД. Прогрессирование в виде метастазов в отдаленные органы произошло у 35 пациентов (49,3%). Чаще всего поражался головной мозг (18). Далее, по убывающей, метастазирование происходило в легкие (9), печень (7), отдаленные лимфоузлы (7), кости (4), плевру (1) и грудную стенку (1). У девяти пациентов были множественные метастазы в различные органы. Метастазирование в головной мозг наблюдалось у пациентов, не получивших профилактическое облучение головного мозга. Внутригрудные рецидивы и метастазирование происходило в подавляющем количестве случаев в ближайшие два года после оперативного лечения.

Заключение

Мелкоклеточный рак легкого действительно является весьма агрессивной формой злокачественного новообразования по сравнению с немелкоклеточным раком легкого. Удовлетворительные отдаленные результаты у больных с I и II стадией МРЛ указывают на необходимость включения в лечебный арсенал радикального хирургического компонента в комплексное лечение больных МРЛ. Десятилетняя общая выживаемость в I стадию достигла 65,8%, во II стадию – 41,4%, в III стадию – 14,4% ($p = 0,001$). Медиана ОВ при I стадии не была достигнута, при II составила $46,0 \pm 11,6$ мес, при III – $20,0 \pm 5,2$ мес. Оптимальным объемом хирургического лечения является лобэктомия с систематической лимфодиссекцией. В исключительных случаях возможно выполнение пневмонэктомии. У пациентов с отсутствием поражения регионарных лимфоузлов прогноз благоприятный: при N_0 10-я ОВ была 53,1%, при N_1 10-я ОВ – 30,6%, при N_2 – 15,1% ($p = 0,003$). Полученные нами отдаленные результаты в I стадию МРЛ подтверждаются международными исследованиями [8, 14, 17, 20, 21, 32, 33].

У части больных МРЛ с ША и ШВ стадиями получены обнадеживающие результаты лечения. Хирургическое лечение может быть проведено у больных с ША и ШВ стадиями МРЛ при регрессе опухоли после индукционной лекарственной терапии или химиолучевой терапии, а также в случае развития жизнеугрожающих осложнений. Для определения показаний к хирургическому лечению в данной когорте больных требуется проведение проспективных исследований.

Список литературы / References

- Miller AB, Fox W, Tall R. Five-year follow-up of the Medical Research Council comparative trial of surgery and radiotherapy for the primary treatment of small-cell or oat-cell carcinoma of the bronchus. *Lancet*. 1969 Sep 6; 2 (7619): 501–5. DOI: 10.1016/S1473-0736(69)90212-8. PMID: 4184834.
- Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Рак легкого: руководство, атлас. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 656 с.
- Trachtenberg A.H., Chissov V.I. Lung cancer: a guide, atlas. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. 656 p.
- Kalemkerian GP, Akerley W, Bogner P et al. National Comprehensive Cancer Network. Small cell lung cancer. *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* 2013 Jan 1; 11 (1): 78–98. DOI: 10.6004/jnccn.2013.0011
- Yang CJ, Chan DY, Speicher PJ et al. Surgery Versus Optimal Medical Management for N1 Small Cell Lung Cancer. *Ann Thorac Surg.* 2017 Jun; 103(6):1767–1772. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2017.01.043
- Lei Y, Feng H, Qiang H, et al. Clinical characteristics and prognostic factors of surgically resected combined small cell lung cancer: a retrospective study. *Lung Cancer.* 2020 Aug; 146: 244–251. DOI: 10.1016/j.lungcan.2020.06.021
- Yang H, Mei T. The prognostic value of lymph node ratio in patients with surgically resected stage I–III small-cell lung cancer: a propensity score matching analysis of the SEER database. *Eur. J. Cardiothorac Surg.* 2021 Nov 2; 60 (5): 1212–1220. DOI: 10.1093/ejcts/ezab287
- Rudin CM, Ismaili N, Hann CL, et al. Treatment of Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American College of Chest Physicians Guideline. *J. Clin. Oncol.* 2015 Dec 1; 33 (34): 4106–11. DOI: 10.1200/JCO.2015.63.7918
- Takenaka T, Takenoyama M, Inamasu E, et al. Role of surgical resection for patients with limited disease-small cell lung cancer. *Lung Cancer.* 2015 Apr; 88 (1): 52–6. DOI: 10.1016/j.lungcan.2015.01.010 23
- Fong AJ, Reich H, Mirocha J, et al. Disparities and Underutilization of Surgery for Early Stage Small Cell Lung Cancer. *Ann. Thorac. Surg.* 2024 Jun; 117 (6): 1095–1102. DOI: 10.1016/j.athoracsur.2024.01.012
- Lucchi M, Mussi A, Fontanini G, et al. Small cell lung carcinoma (SCLC): the angiogenic phenomenon. *Eur. J. Cardiothorac Surg.* 2002 Jun; 21 (6): 1105–10. DOI: 10.1016/S1010-7940(02)00112-4
- Аксарин А.А., Тер-Ованесов М.Д. Роль хирургического метода в лечении мелкоклеточного рака легкого. *Сибирский онкологический журнал.* 2016; 15 (2): 63–68.
- Aksarin A.A., Ter-Ovanesov M.D. Role of surgery in the treatment of small cell lung carcinoma. *Siberian journal of oncology.* 2016; 15 (2): 63–68. <https://doi.org/10.2129/41814-4861-2016-15-2-63-68>
- Аксарин А.А., Тер-Ованесов М.Д., Копейка С.М. Мелкоклеточный рак легкого: возможности хирургического метода в лечении. *Медицинская наука и образование Урала.* 2019; 20 (1): 6–12.
- Aksarin A.A., Ter-Ovanesov M.D., Kopeyka S.M. Small cell lung cancer: potential of surgery in the treatment. 2019; 20 (1): 6–12.
- Martucci N, Morabito A, La Rocca A, et al. Surgery in Small-Cell Lung Cancer. *Cancers (Basel).* 2021 Jan 21; 13 (3): 390. DOI: 10.3390/cancers13030390

- Doerr F, Stange S, Michel M, et al. Redefining the role of surgery in early small-cell lung cancer. *Langenbecks Arch Surg.* 2022 Nov; 407 (7): 2663–2671. DOI:10.1007/s00423-022-02631-4
- Fu Z, Li D, Deng C, et al. Excellent survival of pathological N0 small cell lung cancer patients following surgery. *Eur. J. Med. Res.* 2023 Feb 21; 28 (1): 91. DOI: 10.1186/s40001-023-01044-3
- Zheng Z, Zhu D, Liu L, et al. Survival of small-cell lung cancer patients after surgery: A single-center retrospective cohort study. *J. Investig. Med.* 2023 Dec; 71 (8): 917–928. DOI: 10.1177/10815589231185542
- Zhou N, Yang L, Zhang B, et al. Lobectomy versus sublobar resection for stage I (T1-T2aN0M0) small cell lung cancer: A SEER population-based propensity score matching analysis. *Cancer Med.* 2023 Apr; 12 (7): 7923–7931. DOI: 10.1002/cam4.5568
- Eberhardt W, Stamatidis G, Stuschke M, et al. Prognostically orientated multimodality treatment including surgery for selected patients of small-cell lung cancer patients stages IB to IIIB: long-term results of a phase II trial. *Br. J. Cancer.* 1999; 81 (7): 1206–12. DOI: 10.1038/sj.bjc.6690830
- Jones CD, Cummings IG, Shipolini AR, McCormack DJ. Does surgery improve prognosis in patients with small-cell lung carcinoma? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2013; 16 (3): 375–80. DOI: 10.1093/icvts/ivs475
- Ju MH, Kim HR, Kim JB, et al. Surgical outcomes in small cell lung cancer. *Korean J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2012; 45 (1): 40–4. DOI: 10.5090/kjctcs.2012.45.1.40
- Isaka M, Nakagawa K, Ohde Y, et al. A clinicopathological study of peripheral, small-sized high-grade neuroendocrine tumours of the lung: differences between small-cell lung carcinoma and large-cell neuroendocrine carcinoma. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2012; 41 (4): 841–6. DOI: 10.1093/ejcts/ezr132
- Leuzzi G, Locofo F, Alessandrini G, et al. Prognostic Impact of Node-Spreading Pattern in Surgically Treated Small-Cell Lung Cancer: A Multicentric Analysis. *Lung.* 2017 Feb; 195 (1): 107–114. DOI: 10.1007/s00408-016-9954-4
- Brock MV, Hooker CM, Syphard JE, et al. Surgical resection of limited disease small cell lung cancer in the new era of platinum chemotherapy: Its time has come. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2005; 129 (1): 64–72. DOI: 10.1016/j.jtcvs.2004.08.022
- Schreiber D, Rineer J, Weedon J, et al. Survival outcomes with the use of surgery in limited-stage small cell lung cancer: should its role be re-evaluated? *Cancer.* 2010 Mar 1; 116 (5): 1350–7. DOI: 10.1002/cncr.24853
- Xu YJ, Zheng H, Gao W, et al. Is neoadjuvant chemotherapy mandatory for limited-disease small-cell lung cancer? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014 Dec; 19 (6): 887–93. DOI: 10.1093/icvts/ivu262
- Liu T, Chen Z, Dang J, Li G. The role of surgery in stage I to III small cell lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018 Dec 31; 13 (12): e0210001. DOI: 10.1371/journal.pone.0210001
- Yueqian J, Zhi Z, Chenmin X. Surgical Resection for Small Cell Lung Cancer: Pneumonectomy versus Lobectomy. *ISRN Surg.* 2012; 2012: 101024. DOI: 10.5402/2012/101024
- Mofas N, Manolache V, Scarci M, et al. Salvage Surgery for Small-Cell Lung Cancer: A Literature Review. *Cancers (Basel).* 2023 Apr 11; 15 (8): 2241. DOI: 10.3390/cancers15082241
- Yu L, Xu J, Qiao R, et al. Pathological Stage N1 Limited-Stage Small-Cell Lung Cancer Patients Can Benefit From Surgical Resection. *Clin Lung Cancer.* 2023 Jan; 24 (1): e1–e8. DOI: 10.1016/j.clcc.2022.08.006
- Huang Z, Liu Y, Wang S, et al. Surgery for stage IIb-IIIb small cell lung cancer. *World J Surg Oncol.* 2023 Oct 23; 21 (11): 333. DOI: 10.1186/s12957-023-03196-2
- Моисеев П.И. Комбинированное лечение больных мелкоклеточным раком легкого с использованием послеоперационной химиотерапии и профилактики головного мозга. *Минск. Онкологический журнал.* 2009; 9 (1): 21–25.
- Moiseev P.I. Combined treatment of patients with small cell lung cancer using post-operative chemotherapy and preventive brain irradiation. *Minsk. Oncological Journal.* 2009; 9 (1): 21–25.
- Liu L, Peng Y, et al. Surgery vs. radiotherapy in a population-based cohort of elderly patients with early-stage small-cell lung cancer: an IPTW propensity-score analysis. *J. Thorac. Dis.* 2023 May 30; 15 (5): 2769–2778. DOI: 10.21037/jtd-23-428
- Fu Z, Li D, Deng C, et al. Excellent survival of pathological N0 small cell lung cancer patients following surgery. *Eur. J. Med. Res.* 2023 Feb 21; 28 (1): 91. DOI: 10.1186/s40001-023-01044-3

Статья поступила / Received 22.10.2024
Получена после рецензирования / Revised 10.12.2024
Принята в печать / Accepted 10.01.2025

Сведения об авторах

Аксарин Алексей Александрович, д.м.н., доцент кафедры хирургических болезней¹, руководитель окружного онкологического центра². E-mail: alexaa1971@mail.ru. eLibrary. SPIN: 3942-3223. ORCID: 0000-0002-7441-9846
Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич, д.м.н., проф., зав. кафедрой онкологии³. E-mail: termed@yandex.ru. eLibrary. SPIN-код: 5400-1301. ORCID: 0000-0001-7335-895X
Копейка Сергей Михайлович, зав. онкологическим отделением абдоминальной и торакальной онкологии². E-mail: kopeykaSM@surgutokb.ru. eLibrary. SPIN-код: 3956-3163. ORCID: 0009-0005-2450-8516
Волковский Александр Борисович, врач-онколог онкологического отделения абдоминальной и торакальной онкологии². E-mail: volkivskiiab@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1867-3655
Ивахненко Игорь Анатольевич, заместитель руководителя по медицинской части⁴. E-mail: igornv86@mail.ru
Григорьев Павел Александрович, врач-онколог онкологического отделения абдоминальной и торакальной онкологии⁵. E-mail: pgrigoryev@mail.ru. ORCID: 0009-0003-9002-1234
Билан Евгений Викторович, зам. руководителя по онкологии⁵. E-mail: zingel73@mail.ru. ORCID: 0009-0009-5872-6035
Рагулина Нина Владимировна, старший преподаватель кафедры общей и факультетской хирургии⁶. E-mail: academic-77@mail.ru. eLibrary. SPIN-код: 6775-4837. ORCID: 0009-0006-4194-8166

¹ БУ ВО ХМАО – Югры «Сургутский государственный университет», Сургут, Россия

² БУ «Сургутская окружная клиническая больница», Сургут, Россия

³ ФГБОУ ВО «Российский университет медицинских наук», Минздрава России, Москва, Россия

⁴ БУ «Нижневартковский онкологический диспансер», Нижневартовск, Россия

⁵ БУ «Окружная клиническая больница», Ханты-Мансийск, Россия

⁶ БУ «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», Ханты-Мансийск, Россия

Автор для переписки: Аксарин Алексей Александрович. E-mail: alexaa1971@mail.ru

About authors

Aksarin Aleksei A., DM Sci (habil.), associate professor at Dept of Surgical Diseases¹, head of the Oncology Center². E-mail: alexaa1971@mail.ru. eLibrary. SPIN: 3942-3223. ORCID: 0000-0002-7441-9846
Ter-Ovanesov Michail D., DM Sci (habil.), prof., head of Dept of Oncology³. E-mail: termed@yandex.ru. eLibrary. SPIN-код: 5400-1301. ORCID: 0000-0001-7335-895X
Kopeyka Sergei M., head of Dept Abdominal and Thoracic Oncology². E-mail: kopeykaSM@surgutokb.ru. eLibrary. SPIN-код: 3956-3163. ORCID: 0009-0005-2450-8516
Volkivskiy Alexandr B., oncologist at Dept Abdominal and Thoracic Oncology². E-mail: volkivskiiab@mail.ru. ORCID: 0000-0002-1867-3655
Ivakhnenko Igor A., head of Medical Dept⁴. E-mail: igornv86@mail.ru.
Grigoriev Pavel A., oncologist at Dept Abdominal and Thoracic Oncology⁵. E-mail: pgrigoryev@mail.ru. ORCID: 0009-0003-9002-1234
Bilan Evgeniy V., head of Medical Dept⁵. E-mail: zingel73@mail.ru. ORCID: 0009-0009-5872-6035
Ragulina Nina V., assistant at Dept of General and Faculty Surgery⁶. E-mail: academic-77@mail.ru. eLibrary. SPIN-код: 6775-4837. ORCID: 0009-0006-4194-8166

¹ Surgut State University, Surgut, Russia

² Surgut Regional Clinical Hospital, Surgut, Russia

³ Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia

⁴ Nizhnevartovsk Oncology Dispensary, Nizhnevartovsk, Russia

⁵ District Clinical Hospital, Khanty-Mansiysk, Russia

⁶ Khanty-Mansiysk State Medical Academy, Khanty-Mansiysk, Russia

Corresponding author: Aksarin Aleksei A. E-mail: alexaa1971@mail.ru

Для цитирования: Аксарин А.А., Тер-Ованесов М.Д., Копейка С.М., Волковский А.Б., Ивахненко И.А., Григорьев П.А., Билан Е.В., Рагулина Н.В. Хирургическое лечение больных мелкоклеточным раком легкого. *Медицинский алфавит.* 2025; (11): 25–32. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-11-25-32>

For citation: Aksarin A.A., Ter-Ovanesov M.D., Kopeyka S.M., Volkivskiy A.B., Ivakhnenko I.A., Grigoriev P.A., Bilan E.V., Ragulina N.V. Surgery in the treatment of small cell lung cancer. *Medical alphabet.* 2025; (11): 25–32. <https://doi.org/10.33667/2078-5631-2025-11-25-32>

