

УДК 616.24-006.4:[616.27:616.428]-036.2-006.4.-089

О.П. Колеснік

Запорізький державний медичний університет

ЕФЕКТИВНІСТЬ МЕДІАСТИНАЛЬНОЇ ЛІМФОДИСЕКЦІЇ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ЕКСПРЕСІЇ Ki-67 У ПЕРВИННІЙ ПУХЛИНІ ХВОРИХ З I–II СТАДІЯМИ НЕДРІБНОКЛІТИННОГО РАКУ ЛЕГЕНІВ

Обстежено 216 хворих із I–II стадіями недрібноклітинного раку легенів. Усі хворі були прооперовані в обсязі лобектомії або пневмонектомії. За рівнем лімфодисекції всіх хворих розподілили на групи з неповною медіастинальною лімфодисекцією (НПМЛД) і повною систематичною медіастинальною лімфодисекцією (ПСМЛД). У хворих, яким виконано НПМЛД, при рівні проліферативної активності $\geq 25\%$ клітин значно вище рівень смертності, ніж у хворих з високою проліферативною активністю в пухлині, яким виконано ПСМЛД ($p < 0,01$). Ефективність різних об'ємів лімфодисекції значно різниться у хворих в залежності від віку, статі, критерію T, N, локалізації та розміру пухлини, виду проведеного оперативного лікування, індексу маси тіла, стадії захворювання та наявності інтраперикардальної перев'язки судин кореня легені. Зроблено висновок, що ефективність лімфодисекції у хворих з ранніми стадіями НДКРЛ залежить від проліферативної активності пухлини. Причому у хворих з високим рівнем експресії Ki-67 виконання ПСМЛД значно покращує виживаність, за виключенням хворих з невеликим розміром пухлини (< 3 см), яким виконується лобектомія.

Ключові слова: *недрібноклітинний рак легенів, проліферація, лімфодисекція, виживаність.*

Лікування хворих на рак легенів є складною задачею сучасної онкології. Це обумовлено тим, що більшість хворих виявляється у давніх стадіях захворювання, у 50–60 % пацієнтів з I–II стадіями відбувається прогресування захворювання після проведеного хірургічного лікування, а також тим, що хворі з однаковою стадією можуть значно різнитися за морфологічною будовою пухлини [1–4].

Саме через різницю в морфологічних властивостях пухлини лікування одних хворих є більш успішним, ніж лікування інших [5–7]. Тому дослідження факторів, що впливають на ефективність різних типів лікування є актуальним у сучасній онкології. Одним із дискусійних питань онкологічної хірургії є доцільність виконання лімфодисекції хворим з I–II стадіями недрібноклітинного раку легень (НДКРЛ) [8–11]. Одні дослідники вказують на ефективність даного методу лікування, інші мають протилежний погляд і говорять не тільки про неефективність лімфодисекції, але й про підвищення кількості негативних явищ і ускладнень після видалення клітковини середостіння.

© О.П. Колеснік, 2014

Згідно з гіпотезою, ефективність лімфодисекції середостіння також пов'язана з властивостями пухлини. Знаючи, у яких хворих виживання після лімфодисекції є більш сприятливим, можна планувати індивідуалізоване лікування пацієнтів.

Нами проведено дослідження ефективності повної систематичної медіастинальної лімфодисекції в залежності від проліферативної активності пухлини.

Матеріал і методи. Досліджено 216 хворих із I–II стадіями НДКРЛ, які проходили лікування у відділенні торакальної хірургії Запорізького обласного клінічного онкологічного диспансеру. Оперативне лікування проведено в об'ємі лобектомії або пневмонектомії. За рівнем лімфодисекції всі хворі розподілені на групу з неповною медіастинальною лімфодисекцією (НПМЛД) – 148 пацієнтів, та повною систематичною медіастинальною лімфодисекцією (ПСМЛД) – 68 пацієнтів.

У післяопераційному періоді, окрім звичайного гістологічного аналізу видаленого препарату, проводили імуногістохімічне дослідження пухлини з метою вивчення про-

ліферативної активності. Імуногістохімічне дослідження було проведено на парафінових зрізах пухлини легені з використанням моноклональних антитіл (Мо α -Hu Ki-67 Antigen, Clone MIB-1) проти маркера антигену клітинної проліферації Ki-67. Результати імуногістохімічної реакції оцінювали напівкількісним методом за допомогою мікроскопа AxioPlan 2 (Carl Zeiss, Німеччина). Індекс клітинної проліферації обчислювали за ядерною експресією антигену Ki-67: 0–5 % імунозabarвлених ядер пухлинних клітин – 0 балів, 6–25 % – 1 бал, 26–50 % – 2 бали, 51–75 % – 3 бали, 76–100 % – 4 бали. Високою вважали проліферацію ≥ 25 % проліферуючих клітин.

Розподіл хворих за рівнем лімфодисекції та рівнем проліферативної активності представлений в табл. 1.

Як видно із даних табл. 1, хворі з різним рівнем проліферативної активності отримували однакове лікування. Також відмічається більш часте виконання ПСМЛД у хворих, яким проведено пневмонектомію і видалення периферичної пухлини.

Отримані дані статистично обробили.

Результати та їх обговорення. Для оцінки виживаності хворих після різних об'ємів лімфодисекції проведений її аналіз у хворих з ПСМЛД і НПСМЛД, також враховано рівень проліферативної активності пухлини (табл. 2)

Таблиця 1. Розподіл пацієнтів за рівнем лімфодисекції та індексом проліферації (ІП)

Фактор	ПСМЛД			НПСМЛД			p
	1 рік*	2 роки*	Me	1 рік*	2 роки*	Me	
Вік, років							
36–59 (n=60)	92	92	–	80	59	41,0 \pm 9,6	0,06
60–74 (n=57)	89	78	–	81	45	21,0 \pm 3,4	0,03
75–89 (n=2)	Проведення аналізу неможливе						
Стать							
чол. (n=101)	86	75	–	75	71	26,0 \pm 5,4	0,004
жін. (n=18)	50	–	17,0	87	56	29,0 \pm 11,1	0,94
pT							
T1(n=12)	–	–	–	86	–	31,0 \pm 8,3	0,26
T2(n=100)	89	80	–	86	49	22,0 \pm 3,9	0,01
T3(n=7)	–	–	–	–	–	22,0 \pm 3,9	0,44
pN							
N0 (n=80)	89	–	–	78	53	28,0 \pm 3,6	0,004
N1(n=39)	92	74	29,0 \pm 0	59	35	21,0 \pm 14,0	0,33
Локалізація раку							
периферичний (n=64)	90	60	–	79	54	30,0 \pm 8,8	0,11
центральний (n=55)	91	80	–	71	49	22,0 \pm 4,9	0,02
Розмір пухлини, см							
< 3 (n=28)	–	–	–	94	82	44,0 \pm 3,1	0,42
3 (n=91)	88	67	–	84	41	21,0 \pm 1,8	0,005
Обсяг оперативного втручання							
лобектомія (n=69)	90	45	29,0 \pm 14,3	86	66	42,0 \pm 7,5	0,56
пневмонектомія (n=50)	95	81	–	63	28	15,0 \pm 3,3	0,000
ІМТ, кг/м²							
30 (n=18)	–	–	–	35	–	42,0 \pm 4,1	0,02
< 30 (n=101)	81	69	–	75	48	22,0 \pm 4,8	0,007
Стадія							
I (n=56)	93	–	–	81	61	31,0 \pm 11,1	0,03
II (n=63)	89	51	–	74	45	22,0 \pm 5,8	0,07
Інтраперикардіальна перев'язка судин кореня легені							
виконано (n=18)	83	–	–	92	–	–	0,09
не виконано (n=101)	92	69	–	78	57	30,0 \pm 8,1	0,03

Таблиця 2. Зв'язок експресії Ki-67 з ефективністю лімфодисекції у хворих на НДКРЛ I-II стадій

Ki-67, %	Кількість хворих		p
	що вижили	що загинули	
<i>з ПСМЛД</i>			
< 25	22	8	0,21
≥ 25	32	6	
<i>з НПМЛД</i>			
< 25	53	14	0,01
≥ 25	36	45	

Як видно із даних табл. 2, у хворих, яким виконано НПМЛД, при рівні проліферативної активності $\geq 25\%$ клітин значно вище рівень смертності, ніж у хворих з високою проліферативною активністю в пухлині, яким виконано ПСМЛД ($< 0,01$). При низькій проліферативній активності об'єм лімфодисекції не впливав на виживання хворих. Таким чином, у хворих з високим рівнем експресії Ki-67 виконання ПСМЛД значно покращує результати лікування. Так, при експресії Ki-67 $\geq 25\%$ у первинній пухлині хворих медіана виживаності після виконання НПМЛД складала ($28,0 \pm 4,1$) місяця, а після виконання ПСМЛД медіана виживаності не була досягнена (відмінність статистично значуща, $p=0,005$).

Після загального аналізу проведений факторний аналіз впливу клініко-морфологічних критеріїв у хворих з високою проліферативною активністю на ефективність ПСМЛД, результати якого наведено в табл. 3.

Із даних табл. 3 видно, що ефективність різних об'ємів лімфодисекції значно різниться у хворих в залежності від віку, статі, критерію T, N, локалізації та розміру пухлини, виду проведеного оперативного лікування, ІМТ, стадії захворювання та наявності інтраперикардіальної перев'язки судин кореня легені. Так, у хворих віком 60–74 роки відмічається значно краща виживаність при виконанні ПСМЛД. Медіана виживаності не досягнена у пацієнтів з ПСМЛД і складала ($21,0 \pm 3,4$) місяця у хворих з НПМЛД.

У чоловіків також відмічається кращий ефект від ПСМЛД. У жінок різниці у виживаності в залежності від об'єму лімфодисекції не відмічено. Можливо, це пов'язано з недостатньою кількістю спостережень ($n=18$). Також недостатньо спостережень у хворих з критеріями T1, T3, у той час як у пацієнтів з T2 відмічено значне покращення виживаності

при виконанні ПСМЛД. Особливо це спостерігається після двох років контролю. Так, дворічна виживаність пацієнтів з T2 і ПСМЛД складала 80% , у той час як у хворих після НПМЛД – 49% ($p=0,01$). Оскільки критерій T пов'язаний з розміром пухлини, відповідно схожі і дані, отримані при аналізі впливу розміру пухлини на виживаність хворих з різним рівнем лімфодисекції.

Виживаність у пацієнтів з NO- і N1-критеріями також залежала від обсягу лімфодисекції. Однак у хворих з N1-критерієм різниця у виживаності хворих в залежності від об'єму лімфодисекції статистично не різнилася, можливо, це також пояснюється недостатньою кількістю спостережень.

Критерії T і N формують стадію захворювання, тому не дивно, що відмічено значну різницю у виживаності хворих з I стадією НДКРЛ і високою експресією Ki-67 при виконанні НПМЛД і ПСМЛД. Так, медіана виживаності даної категорії пацієнтів після виконання НПМЛД складала ($31,0 \pm 11,1$) місяця, а після виконання ПСМЛД медіана виживання не досягнена.

Окрім об'єму лімфодисекції важливим є також об'єм видалення паренхіми легені. Так, у хворих з високою проліферацією у пухлині після лобектомії не відмічено значного покращення виживаності після виконання ПСМЛД, у той час як у хворих після пневмонектомії дворічна виживаність пацієнтів з ПСМЛД майже у 3 рази вища, ніж у пацієнтів з НПМЛД. Можливо, це пояснюється виконанням лобектомії у хворих з невеликим розміром пухлини, а на виживаність хворих з пухлинами < 3 см об'єм лімфодисекції не впливає.

Висновки

Ефективність лімфодисекції у хворих з ранніми стадіями недрібноклітинного раку легенів залежить від проліферативної активності пухлини. Причому у хворих з високим рівнем експресії Ki-67 виконання повної систематичної медіастинальної лімфодисекції значно покращує виживаність, за виключенням хворих з невеликим розміром пухлини (< 3 см), яким виконується лобектомія

Необхідно подальші дослідження проводити у напрямку вивчення впливу молекулярних маркерів пухлини на ефективність хірургічного втручання хворих з ранніми стадіями недрібноклітинного раку легенів.

Таблиця 3. Виживаність хворих з високим рівнем експресії Ki-67 в залежності від клініко-морфологічних факторів і об'єму лімфодисекції

Фактор	ПСМЛД			НПМЛД			p
	1 рік*	2 роки*	Me	1 рік*	2 роки*	Me	
Вік, років							
36–59 (n=60)	92	92	–	80	59	41,0±9,6	0,06
60–74 (n=57)	89	78	–	81	45	21,0±3,4	0,03
75–89 (n=2)	Проведення аналізу неможливе						
Стать							
чол. (n=101)	86	75	–	75	71	26,0±5,4	0,004
жін. (n=18)	50	–	17,0	87	56	29,0±11,1	0,94
pT							
T1(n=12)	–	–	–	86	–	31,0±8,3	0,26
T2(n=100)	89	80	–	86	49	22,0±3,9	0,01
T3(n=7)	–	–	–	–	–	22,0±3,9	0,44
pN							
N0 (n=80)	89	–	–	78	53	28,0±3,6	0,004
N1(n=39)	92	74	29,0±0	59	35	21,0±14,0	0,33
Локалізація раку							
периферичний (n=64)	90	60	–	79	54	30,0±8,8	0,11
центральний (n=55)	91	80	–	71	49	22,0±4,9	0,02
Розмір пухлини, см							
< 3 (n=28)	–	–	–	94	82	44,0±3,1	0,42
3 (n=91)	88	67	–	84	41	21,0±1,8	0,005
Обсяг оперативного втручання							
лобектомія (n=69)	90	45	29,0±14,3	86	66	42,0±7,5	0,56
пневмонектомія (n=50)	95	81	–	63	28	15,0±3,3	0,000
ІМТ, кг/м²							
30 (n=18)	–	–	–	35	–	42,0±4,1	0,02
< 30 (n=101)	81	69	–	75	48	22,0±4,8	0,007
Стадія							
I (n=56)	93	–	–	81	61	31,0±11,1	0,03
II (n=63)	89	51	–	74	45	22,0±5,8	0,07
Інтраперикардіальна перев'язка судин кореня легені							
виконано (n=18)	83	–	–	92	–	–	0,09
не виконано (n=101)	92	69	–	78	57	30,0±8,1	0,03

Примітка. * У %.

Список літератури

1. Olak J. Diagnosis and treatment of early-stage non-small cell lung cancer / J. Olak, N. Arthur // The oncologist. – 1996. – Vol. 1. – P. 201–209.
2. Angiogenesis and molecular biologic substaging in patients with stage I non-small cell lung cancer / D.H. Harpole, W.G. Richards, J.E. Herndon [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 1996. – Vol. 61. – P. 1470–1476.
3. Spasova I. Adjuvant chemotherapy in the treatment of non-small cell lung cancer / I. Spasova // Cas Lek Cesk. – 2007. – Vol. 146, № 4. – P. 329–336.
4. Mitsudomi T. Molecular biology in diagnosis and treatment of lung cancer / T. Mitsudomi // Kyobu Geka. – 2007. – Vol. 60, № 5. – P. 349–354.

5. D'Amato T.A. Adjuvant chemotherapy and the role of chemotherapy resistance testing for stage I non-small cell lung cancer / T.A. D'Amato // Thorac. Surg. Clin. – 2007. – Vol. 17. – P. 287–299.
6. Harpole D.H. Prognostic modeling in early stage lung cancer: an evolving process from histopathology to genomics / D.H. Harpole // Thorac. Surg. Clin. – 2007. – Vol. 17. – P. 167–173.
7. Lung cancer 9: Molecular biology of lung cancer: clinical implications / K.M. Fong, Y. Sekido, A.F. Gazdar, J.D. Minna // Thorax. – 2003. – Vol. 58. – P. 892–900.
8. Proposal of new nodal classifications for non-small-cell lung cancer based on the number and ratio of metastatic lymph nodes / H. Matsuguma, I. Okib, R. Nakahara [et al.] // Eur. J. Cardio-Thoracic Surgery. – 2012. – Vol. 41. – P. 19–24.
9. Limited mediastinal lymph node dissection for non-small cell lung cancer according to intraoperative histologic examinations / T. Yoshimasu, Sh. Miyoshi, Sh. Oura [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2005. – Vol. 130. – P. 433–437.
10. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial / M.S. Allen, G.E. Darling, T.T. Pechet [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2006. – Vol. 81. – P. 1013–1019; discussion 1019–1020.
11. Classification for predicting mediastinal lymph node metastases in patients with T1 or T2 lung cancer / A. Bernard, L. Benoit, C. Renaud, J.P. Favre // Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery. – 2005. – Vol. 4. – P. 256–259.

А.П. Колесник

ЭФФЕКТИВНОСТЬ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ ЛИМФОДИСЕКЦИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЭКСПРЕССИИ Ki-67 В ПЕРВИЧНОЙ ОПУХОЛИ

Обследовано 216 больных с I–II стадиями немелкоклеточного рака лёгких. Все больные были прооперированы в объёме лобэктомии или пневмонэктомии. По уровню лимфодиссекции все больные разделены на группы с неполной медиастинальной лимфодиссекцией (НПМЛД) и полной систематической медиастинальной лимфодиссекцией (ПСМЛД). У больных, которым выполнено НПМЛД, при уровне пролиферативной активности $\geq 25\%$ клеток значительно выше уровень смертности, чем у больных с высокой пролиферативной активностью в опухоли, которым выполнено ПСМЛД ($p < 0,01$). Эффективность различных объёмов лимфодиссекции значительно различается у больных в зависимости от возраста, пола, критерия T, N, локализации и размера опухоли, вида проведённого оперативного лечения, индекса массы тела, стадии заболевания и наличия интраперикардиальной перевязки сосудов корня лёгкого. Сделан вывод, что эффективность лимфодиссекции у больных с ранними стадиями НМКРЛ зависит от пролиферативной активности опухоли. Причём у больных с высоким уровнем экспрессии Ki-67 выполнение ПСМЛД значительно улучшает выживаемость, исключая больных с небольшим размером опухоли (< 3 см), которым выполняется лобэктомия.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак лёгких, пролиферация, лимфодиссекция, выживаемость.

А.Р. Kolesnik

MEDIASTINAL LYMPH-NODE DISSECTION EFFICIENCY DEPENDING ON THE EXPRESSION OF Ki-67 IN PRIMARY TUMOR

It was conducted 216 patients with stage I–II non-small cell lung cancer. All patients were treated in the amount of lobectomy or pneumonectomy. By level lymph-node dissection all patients were divided into a group with incomplete mediastinal lymph-node dissection (IMLD), and a systematic mediastinal lymph-node dissection (SMLD). Patients who underwent IMLD proliferative activity at a level $\geq 25\%$ of the cells is significantly higher mortality rate than patients with high proliferative activity in the tumor, which holds SMLD ($p < 0.01$). The effectiveness of different volumes lymph-node dissection significantly different in patients according to age, gender T, N, location and size of the tumor, the type of surgical treatment, body mass index, stage of disease and the presence of intrapericardial ligation of vessels of the lung root. Thus, the efficiency lymph-node dissection in patients with early stage of NSCLC depends on proliferative activity of the tumor. Moreover, in patients with high expression of Ki-67 implementation SMLD significantly improves survival, excluding patients with a small tumor size (< 3 cm), which is performed lobectomy.

Key words: non-small cell lung cancer; proliferation, lymph-node dissection, survival.

Поступила 23.10.13