

© Коллектив авторов, 2015
УДК 616.24-006.6-053.9-089

А. В. Решетов¹, А. В. Елькин¹, Г. В. Николаев², В. Б. Мосягин³, В. В. Невельский³,
О. Е. Штепа³

ЛЕЧЕНИЕ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКОГО У БОЛЬНЫХ СТАРЧЕСКОГО ВОЗРАСТА

¹ ГБОУВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» (ректор — д-р мед. наук. О. Г. Хурцилава); ² ФГУ «Федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова» (дир. — проф. Е. В. Шляхто); ³ СПбГБУЗ «Городская больница № 26» (главврач — проф. В. И. Дорофеев), Санкт-Петербург

Ключевые слова: *немелкоклеточный рак легкого, старческий возраст, лечение*

Введение. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) в последние годы занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний в различных возрастных группах, выходя на первое место у пациентов пожилого и старческого возраста [3].

Основным методом лечения НМРЛ до настоящего времени является хирургический. Однако оперативное вмешательство в старшей возрастной группе, как правило, связано с трудностями, обусловленными тяжелым коморбидным фоном [2, 4, 5]. В связи с этим нам представляется актуальным анализ нашего опыта лечения НМРЛ у пациентов старческого возраста с целью попытки оптимизации алгоритма ведения данной группы больных.

Материал и методы. С 2009 по 2013 г. выполнено проспективное наблюдение за 64 больными в возрасте 75 лет и старше, находившимися на лечении в наших учреждениях. Условием включения в исследование было наличие у больного морфологически верифицированного резектабельного НМРЛ. Основную группу (64 человека, мужчин — 44, женщин — 20) составили пациенты с IA–IIB стадией заболевания,

т.е. когда по современным представлениям хирургическое лечение возможно и абсолютно показано. В исследование также включены пациенты с IIIA стадией заболевания, так как нередко она выставляется лишь после окончательного исследования операционного материала, несмотря на проводимые в предоперационном периоде мероприятия по стадированию заболевания, такие как медиастиноскопия и позитронно-эмиссионная томография. Кроме того, основанием для включения пациентов с IIIA стадией в исследование явилось то, что до настоящего времени в некоторых отечественных руководствах при выполнении комплексного лечения при IIIA стадии рака легкого рекомендуется выполнение операции [6, 9]. Зарубежные авторы также допускают в ряде случаев хирургическое лечение при IIIA стадии после проведения неоадьювантного лечения в объеме, не превышающем лобэктомии [10].

С целью сравнения результатов и выявления возможных особенностей лечения было проведено аналогичное исследование в группе пациентов более молодого возраста. Данная группа сравнения состояла из 64 пациентов в возрасте от 45 до 69 лет (мужчин — 52, женщин — 12). Пациентов в данную группу подбирали методом пар, т.е. каждому пациенту из группы старческого возраста подбирали ближайшего попавшего к нам на лечение пациента указанной выше возрастной группы с соответствующей клинической стадией НМРЛ. По распространенности опухолевого процесса данная группа незначительно отличалась от пациентов группы старческого возраста, как представлено в *табл. 1*. Клиническая характеристика групп представлена в *табл. 2, 3*.

Сведения об авторах:

Решетов Алексей Викторович (e-mail: reshetov@spbmapo.ru), Елькин Алексей Владимирович (e-mail: aleksei.elkin@spbmapo.ru), Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

Николаев Герман Викторович (e-mail: g_nikolWC@list.ru), Федеральный медицинский исследовательский центр им. В. А. Алмазова, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2;

Мосягин Вадим Борисович (e-mail: vbmosyagin@gmail.com), Невельский Владимир Валерьевич, Штепа Ольга Евгеньевна, Городская больница № 26, 196247, Санкт-Петербург, ул. Костюшко, 2

Таблица 1

**Распределение по стадиям НМРЛ
в изучаемых группах больных**

Стадия заболевания	Основная группа (n=64)	Группа сравнения (n=64)
IA — pT1N0M0	22	14
IB — pT2N0M0	6	2
IIA — pT1N1M0	8	4
IIB — pT2N1M0	12	14
pT3N0M0	—	2
IIIA — pT1–3N2M0	11	28
pT3N1M0	1	—
pT4N0–1M0	4	—

Таблица 2

**Сопутствующие заболевания
в изучаемых группах больных**

Сопутствующие заболевания	Основная группа (n=64)	Группа сравнения (n=64)
ХОБЛ	22	12
ИБС, ПИКС, стенокардия 3–4-го функ. кл.	16	8
Нарушения сердечного ритма	10	4
ЦВБ, ОНМК в анамнезе	8	2
ГБ III стадии	36	10
Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки	4	3

Примечание. ХОБЛ — хронические обструктивные заболевания легких; ПИКС — постинфарктный кардиосклероз; ЦВБ — цереброваскулярная болезнь; ОНМК — острый инфаркт миокарда; ГБ — гипертоническая болезнь.

Таблица 3

**Распределение пациентов исследуемых групп
в зависимости от гистологической структуры
опухоли**

Гистологическая структура опухоли	Основная группа (n=64)	Группа сравнения (n=64)
Плоскоклеточный рак	28	32
Аденокарцинома	36	30
Крупноклеточный рак	—	2

Все больные оперированы. В предоперационном периоде пациентам в обеих группах проводили обследование, включавшее в себя компьютерную томографию органов грудной клетки и брюшной полости, фибробронхоскопию и фиброгастроскопию, определение функций внешнего дыхания, электрокардиографию, клинические и биохимические анализы крови. Практически в обследовании больных старческой возрастной группы включили эхокардиографию (Эхо-КГ),

определение проходимости магистральных сосудов шеи. В группе сравнения эхокардиографию и исследование проходимости магистральных сосудов шеи проводили только по показаниям, каковыми являлись наличие ОНМК в анамнезе, инфаркта миокарда, признаки сердечной недостаточности. В обеих группах при наличии показаний, выставленных кардиологом, проводили стресс-Эхо-КГ и коронарографию. В группе пациентов старческого возраста углубленное обследование сосудов выполнено 24 больным, 15 из них — коронарографию. В группе сравнения необходимость обследования коронарных сосудов возникла у 8 пациентов.

Оперативное лечение по поводу рака легкого проводили после коррекции выявленных в предоперационном периоде сосудистых нарушений и на фоне терапии сопутствующих заболеваний. 6 больным старческого возраста выполнено аортокоронарное шунтирование, 8 — стентирование коронарных артерий и 4 — манипуляции на магистральных артериях шеи. В группе сравнения 2 пациентам сделано стентирование коронарных артерий, 2 — аортокоронарное шунтирование и 1 — пластика сонных артерий. Операцию по поводу рака легкого выполняли через 4–6 нед после сосудистых операций, после отмены антиагрегантов и переводе пациентов на прямые антикоагулянты. В послеоперационном периоде проводили базовую терапию, включающую гастропротекторы, антибиотики, профилактику тромбоэмболических осложнений, бронхолитики и отхаркивающие препараты. При наличии осложнений осуществляли их патогенетическое лечение.

В дальнейшем все больные оставались под наблюдением. При наличии показаний и отсутствии противопоказаний проводили комплексное противоопухолевое лечение. Показанием для данного лечения считали наличие у пациента IIА–IIIА стадий. 8 пациентов старческого возраста получили платиносодержащую полихимиотерапию, 2 — лучевую терапию (40–45 Гр). Как правило, терапию проводили в неoadъювантном режиме (у 6 пациентов), в адъювантном режиме лечение — только 2 больным, что связано с неблагоприятным коморбидным фоном, утяжеляющимся после операции. В группе сравнения, как правило, проводили адъювантное лечение: полихимиотерапию получили 36 больных, лучевую терапию — 18, химио- и лучевую терапию — 16.

После проведения лечения больных продолжали наблюдать амбулаторно. Средний срок наблюдения составил 26 мес (от 3 до 46). Определяли продолжительность жизни и длительность безрецидивного периода с использованием формулы Каплана—Майера. Для определения влияния различных показателей на результаты лечения использовали методики одновариантного и многовариантного анализа.

Результаты и обсуждение. Все пациенты оперированы. Всего 128 пациентам выполнено 130 операций. 2 пациента в группе сравнения оперированы повторно в сроки от 12 до 18 мес в связи с местным рецидивом заболевания. Выполненные операции представлены на диаграмме (рис. 1).

Как видно, в исследуемой группе выполняли в основном анатомические частичные резекции легких в виде билоб- и лобэктомии — у 43 пациентов, сегментарные резекции — у 15. Последние проводили как альтернативу атипичным резекциям.

Атипичные резекции стремились не выполнять в связи с большой частотой местных рецидивов. После 5 атипичных резекций легочной ткани местный рецидив развился у 3 больных в сроки от 9 до 26 мес. Пневмонэктомии также стремились избегать, так как в нашем наблюдении эта операция сопровождалась большой летальностью (25%) и низкой продолжительностью жизни. В качестве альтернативы пневмонэктомии стремились выполнять по возможности бронхо- и ангиопластические лобэктомии (у 4 больных). В группе сравнения мы были менее лимитированы в объеме операции, в связи с чем пневмонэктомия выполнена 24 пациентам, билоб- и лобэктомия — 39.

Осложнения в послеоперационном периоде встретились у 26 (40%) больных старческого возраста. Наблюдавшиеся осложнения представлены в табл. 4. В большинстве случаев они были связаны с ХОБЛ, эмфиземой легких и дыхательной недостаточностью. Вторым по частоте осложнением явились нарушения сердечного ритма в раннем послеоперационном периоде, что, вероятно, связано с ишемической болезнью сердца и кардиосклерозом.

Вышеуказанные сопутствующие заболевания встретились практически у всех наблюдаемых в группе пациентов старческого возраста. У подавляющего большинства из них нарушения сердечного ритма проходили по типу пароксизмов фибрилляции предсердий и купированы введением кордарона или препаратов группы блокаторов кальциевых каналов. Инфаркт миокарда, явившийся причиной смерти больного в послеоперационном периоде, диагностирован только у 1 (1,5%) больного, оперированного в 2009 г. — в начале набора материала. У одного пациента развилось острое нарушение мозгового кровообращения в ран-

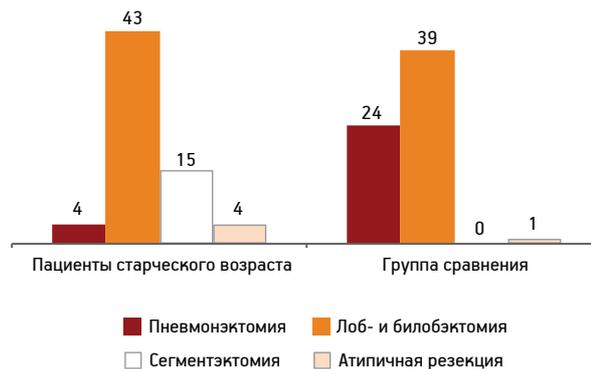


Рис. 1. Структура оперативных вмешательств у пациентов с НМРЛ в обследуемых группах

нем послеоперационном периоде. По-видимому, данные пациенты нуждались в более тщательном обследовании и предварительной коррекции коронарного и мозгового кровообращения перед выполнением хирургического вмешательства по поводу рака легкого. Из других осложнений в этой группе следует отметить развитие бронхиального свища у 2 пациентов в поздние сроки (на 21-е сутки после нижней лобэктомии справа и на 43-и сутки после верхней лобэктомии слева), связанное, вероятно, с трофическими нарушениями стенки бронха на фоне ХОБЛ и приема стероидных гормонов. У первого из них данное осложнение, хотя и излеченное путем длительного дренирования остаточной плевральной полости, послужило причиной отказа от проведения показанного пациенту адьювантного лечения и, вероятно, повлияло на продолжительность жизни после операции. У второго больного наличие бронхиального свища привело к двусторонней пневмонии и смерти пациента через 3 мес после операции.

В группе сравнения осложнения встретились у 16 (25%) пациентов. В основном это осложнения,

Таблица 4

Послеоперационные осложнения

Характер осложнений	Основная группа (n=64)	Группа сравнения (n=64)
Продленный сброс воздуха по дренажам, замедленное расправление легкого, образование остаточных полостей	10	8
Дыхательная недостаточность, обострение ХОБЛ	6	1 (1)
Нарушения сердечного ритма	8	6
Острый инфаркт миокарда	1 (1)	—
Бронхиальный свищ	2 (1)	—
Внутриплевральное кровотечение, свернувшийся гемоторакс	1	1
Острое нарушение мозгового кровообращения	1	—
Летальный исход	2	1

Примечание. В скобках — летальный исход.

связанные с ХОБЛ и эмфиземой легких (у 8). Они, как и в группе старческого возраста, представлены в основном продленным сбросом воздуха по дренажам, замедленным расправлением легкого. Они протекали более легко, не требуя вспомогательной вентиляции легких и трахеостомии. Один пациент умер в раннем послеоперационном периоде от обострения ХОБЛ и пневмонии, вероятно, связанными с дефектами предоперационной диагностики и подготовки. Следующим по частоте осложнением в этой группе явились нарушения сердечного ритма, наблюдавшиеся у 4 пациентов, перенесших пневмонэктомию в раннем послеоперационном периоде, связанные со смещением средостения и легко купировавшееся медикаментозно или ликвидацией избыточного смещения средостения путем введения в остаточную плевральную полость растворов антисептиков. У 2 пациентов нарушения сердечного ритма были при ишемической болезни сердца, атеросклеротическом кардиосклерозе, подтвержденными при Эхо-КГ. Оба в прошлом перенесли операции на коронарных артериях. У них нарушения сердечного ритма были ликвидированы путем медикаментозной терапии, однако, лечение было более длительным, чем у пациентов после пневмонэктомии. В группе сравнения мы не встретили

тяжелых сосудистых осложнений (инфарктов, инсультов и др.). Возможно, это связано не только с меньшей распространенностью сосудистых изменений в данной группе, но и с тем, что больным выполняли более тщательное обследование. Таким образом, обе группы достоверно не отличались по послеоперационной летальности: 3,1% — в основной группе и 1,6% — в группе контроля ($p=0,09$), несмотря на то, что количество осложнений в основной группе было больше.

Как показал анализ (рис. 2), продолжительность жизни пациентов старческого возраста достоверно не отличалась от выживаемости в группе сравнения ($p=0,11$), 1-годичная, 2-летняя и 3-летняя выживаемость составили 86 и 82, 50 и 64, 50 и 55% соответственно. То же самое можно сказать и о безрецидивной выживаемости ($p=0,59$). 1-годичная, 2-летняя и 3-летняя безрецидивная выживаемость составили 70 и 65, 51 и 50, 42 и 50% соответственно (рис. 3). Расхождение данных в отдаленные сроки после операции, возможно, связано с незначительным количеством цензурированных пациентов в группе сравнения.

При дальнейшем анализе выяснилось, что, несмотря на сходные результаты лечения, в обеих группах на них оказывали влияние различные факторы. Так, в группе пациентов старческого возраста

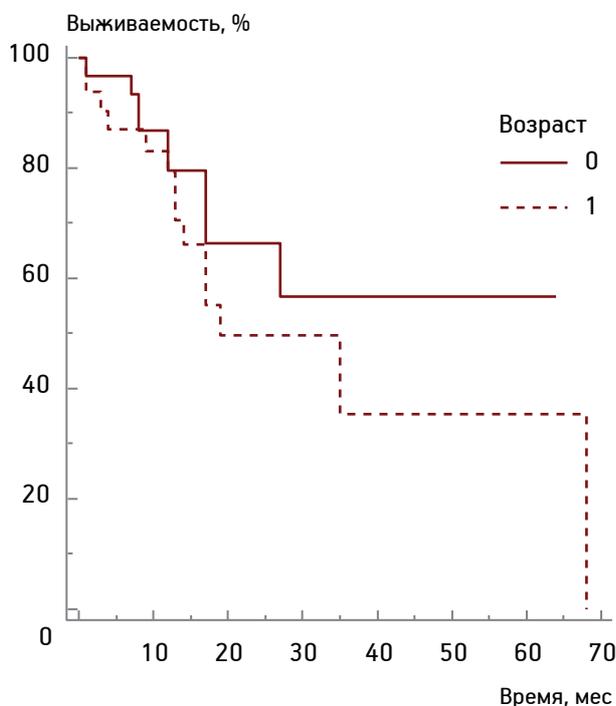


Рис. 2. Выживаемость (кривая Каплана—Майера) пациентов старческого возраста и группы сравнения, оперированных по поводу НМРЛ.

Здесь и на рис. 3: 0 — 45–69 лет (группа сравнения); 1 — старческий возраст (основная группа)

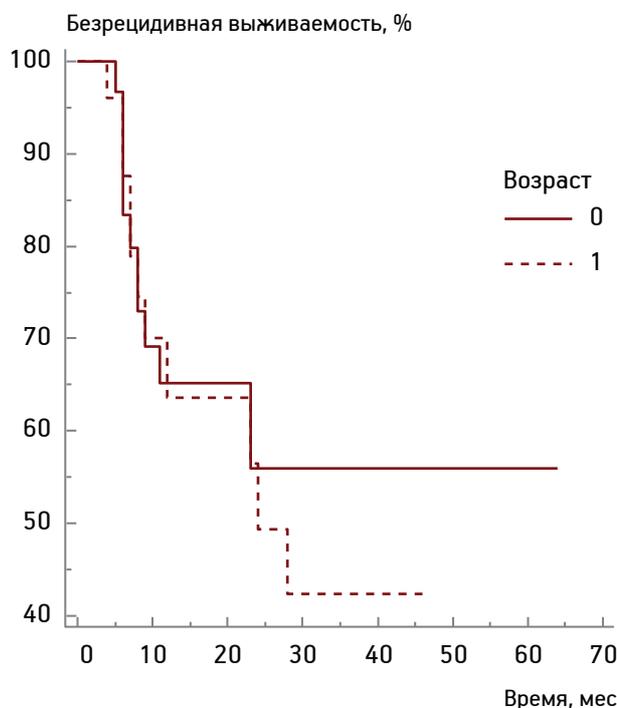


Рис. 3. Безрецидивная выживаемость пациентов старческого возраста и группы сравнения, оперированных по поводу НМРЛ

при проведении одновариантного анализа достоверно на результаты влияли стадия заболевания и объем выполненного оперативного вмешательства ($p=0,02$). Так, медиана выживаемости у пациентов, которым выполнена пневмонэктомия, составила 9 мес, 19 мес — у пациентов, перенесших лобэктомия, и приближалась к 35 мес при сегментэктомии. При I, II и III стадиях заболевания медиана выживаемости составила 35, 25 и 15,5 мес соответственно. Вышеуказанное представляется логичным, так как по всем литературным данным выживаемость находится в прямо пропорциональной зависимости от распространенности опухолевого процесса, последний также влияет на объем выполняемого оперативного вмешательства. Сопутствующие заболевания и осложнения в послеоперационном периоде достоверного влияния на показатели выживаемости не оказывали ($p=0,6$ и $p=0,08$). Вместе с тем, у пациентов с сосудистой патологией, оперированных первым этапом по поводу данных заболеваний, выживаемость достоверно оказалась лучше ($p=0,003$). Медиана выживаемости в данной группе в 3 раза превышала аналогичный показатель в группе больных, не подвергавшихся данным вмешательствам.

В группе сравнения на продолжительность жизни после операции также достоверно влияли, по понятным причинам, стадия заболевания и объем операции ($p=0,013$ и $p=0,002$). Другие показатели на выживаемость не влияли. Однако при построении модели Кокса ($p=0,0003$) на выживаемость достоверно оказывали влияние стадия заболевания ($p=0,0001$) и проведение адъювантного лечения ($p=0,0002$). При построении модели Кокса в группе больных старческого возраста ($p=0,0001$) на выживаемость достоверно оказывали влияние: объем оперативного вмешательства ($p=0,03$), сопутствующие заболевания ($p=0,008$) и, соответственно, проведение операций, направленных на нормализацию жизненно важных функций (коронарного и мозгового кровообращения) ($p=0,01$).

При поиске факторов, достоверно влияющих на безрецидивную выживаемость в группе пациентов старческого возраста, таковых обнаружено не было, за исключением стадии заболевания ($p=0,005$). Вместе с тем, в группе сравнения при проведении однофакторного анализа, кроме стадии и объема операции ($p=0,003$ и $p=0,002$) при построении модели Кокса, на безрецидивную выживаемость влияли достоверно также сопутствующие заболевания ($p=0,02$), наличие или отсутствие осложнений в послеоперационном периоде ($p=0,0035$) и проведение адъювантного

лечения ($p=0,0025$). Достоверно повлияло на безрецидивную выживаемость проведение первым этапом операций, направленных на улучшение коронарного кровообращения ($p=0,04$). Данная зависимость кажется нам следствием того, что указанные показатели прямо или косвенно определяют возможность и сроки проведения адъювантного лечения, которое лежит в основе мультидисциплинарного лечения онкологических заболеваний, на необходимость его ссылаются большинство современных литературных источников [7, 9].

Таким образом, возвращаясь к хирургическому лечению НМРЛ у пациентов старческого возраста, на основании полученных данных, напрашивается вывод о том, что в лечении необходимо уделять повышенное внимание коморбидному фону, внимательно обследовать пациентов на предмет наличия у них сосудистых заболеваний и при необходимости выполнять корригирующие вмешательства. Отсутствие влияния сопутствующей патологии на выживаемость в нашем исследовании связываем как раз с тщательной диагностикой и коррекцией выявленных нарушений. О возможности и целесообразности шунтирующих сосудистых манипуляций на сердце и сосудах, кровоснабжающих головной мозг, в последнее время говорится в ряде публикаций [2, 5]. Речь, как правило, идет о сочетанных операциях на сердце и легких [1, 8], по нашему опыту, предпочтительно выполнение первым этапом операций на сердце и сосудах и вторым — на легких по поводу онкопатологии. По результатам нашего исследования, проведение искусственного кровообращения, гепаринизация не оказывают негативного влияния на течение онкологического процесса, но, напротив, повышают показатели выживаемости за счет улучшения коморбидного фона и возможности использования химио- и лучевой терапии. Отсутствие достоверного влияния адъювантных методов лечения в группе пациентов старческого возраста в нашем исследовании связываем с небольшим числом пациентов в выборке, что, несомненно, свидетельствует о необходимости накопления материала и продолжения исследований в данном направлении. У пациентов старческого возраста большое внимание следует уделять коморбидному фону, избегать выполнения обширных, органуносящих операций в виде пневмонэктомии, заменяя их менее радикальными операциями с использованием впоследствии методов системной терапии (таргетной химиотерапии). Вместе с тем, следует избегать выполнения атипичных резекций, как операций, сопровождающихся большой частотой местных рецидивов, заменяя их типичными сегментэкто-

миями, которые иногда могут использоваться как альтернатива лобэктомии. Так, медиана выживаемости в группе пациентов, которым была выполнена сегментэктомия, составила 35 мес, а количество местных рецидивов после нее не превысило 7%. На основании имеющихся данных, можно считать сомнительной целесообразность оперативного вмешательства у пациентов с IIIA стадией с поражением лимфатических узлов средостения. Медиана выживаемости в этой группе составила чуть больше 1 года (15 мес), что не отличается от результатов химио- и лучевой терапии [7, 11]. В связи с этим в предоперационном обследовании данной категории больных особенно важную роль играет выполнение медиастиноскопии, позитронной эмиссионной томографии. Оперативное лечение в данной группе может быть показано очень ограниченному числу больных после проведения неоадьювантной химио- и(или) лучевой терапии при наличии признаков ответа опухоли на проводимое лечение. В изучаемых группах больных у 6 данная тактика была использована. Медиана выживаемости у них составила 35 мес, а безрецидивного периода — 24 мес.

Выводы. 1. Планируя хирургическое лечение НМРЛ у пациентов старческого возраста, необходимы тщательное обследование на наличие сопутствующих сосудистых заболеваний и их предоперационная коррекция.

2. При необходимости предоперационной хирургической коррекции сосудистых нарушений она может быть выполнена первым этапом без ущерба для результатов лечения онкопатологии.

3. Следует избегать выполнения пневмонэктомии у пациентов старческого возраста, как операций, резко ухудшающих качество и продолжительность жизни, равно как и атипичных резекций легочной ткани, заменяя последние более патогенетически обоснованными сегментарными резекциями.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

- Андрушук В.В. Технология симультанного хирургического лечения конкурирующей ишемической болезни сердца у пациентов со злокачественными новообразованиями различных локализаций: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Минск, 2006. 22 с.
- Андрушук В.В., Жарков В.В., Островский А.В. Влияние конкурирующей ишемической болезни сердца у пациентов с

новообразованиями основных локализаций на выбор тактики радикального оперативного лечения // Онкол. журн. 2014. № 1 (29). С. 22–29.

- Выжигина М.А., Никода В.В., Паршин В.Д. и др. Хирургия злокачественных опухолей легкого у больных старше 70 лет // Хирургия. 2010. № 10. С. 11–16.
- Давыдов М.И., Акчурин Р.С., Герасимов С.С. Современные возможности радикального хирургического лечения онкологических больных с тяжелыми сопутствующими сердечно-сосудистыми заболеваниями // Тер. арх. 2011. № 10. С. 5–10.
- Давыдов М.И., Волков С.М., Полоцкий Б.Е. Возраст и возможности хирургического лечения при немелкоклеточном раке легкого // Клини. геронтол. 2005. № 6. С. 4–8.
- Онкология. Клинические рекомендации/Под ред. В.И. Чиссова, С.Л. Дарьялова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. С. 193–230.
- Онкология / Под ред. Д.Касчиато. М.: Практика, 2008. С. 249–270.
- Порханов В.А., Барбухатти К.О., Кононенко В.Б. и др. Одномоментные операции на сердце и легком при ИБС и злокачественной патологии легкого в условиях искусственного кровообращения // Клини. и экспер. хир. 2013. № 1 (1). С. 17–22.
- Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И. Рак легкого. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 158 с.
- Albain K.S., Swann R.S., Rusch V. et al. Phase III study of concurrent chemotherapy and radiotherapy (CT/RT) vs. CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): outcomes update of North American Intergroup 0139 (RTOG 9309) // J. Clin. Oncol. 2005. Vol. 23. P. 16S.
- Putnam B. Surgery has no role to play in stage III NSCLC // J. Thorac. Oncol. 2010. Vol. 5, № 5. Suppl. 1. P. 16–17.

Поступила в редакцию 08.04.2015 г.

A. V. Reshetov¹, A. V. El'kin¹, G. V. Nikolaev²,
V. B. Mosyagin³, V. V. Nevel'skiy³, O. E. Shtepa³

TREATMENT OF NON-SMALL CELL CARCINOMA OF LUNG IN SENILE PATIENTS

¹ North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov; ² Federal Medical Research Centre named after V.A. Almazov; ³ Municipal hospital № 26, Saint-Petersburg

A comparative analysis of surgical treatment of non-small cell carcinoma of lung was made in 64 patients of senile age and more young patients. It was stated, that preference should be given to the partial lung resections (lob- and segmentectomies). The authors recommended to avoid pneumoectomy and typical resection of the lung as non-radical operations accompanied by high rate of local recurrences. The comorbidity background of patients should be thoroughly investigated before planning of surgery. If necessary, a surgical treatment of accompanied vascular pathology should be fulfilled as the first stage before oncology surgery.

Key words: non-small cell carcinoma of lung, senile age, treatment